

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problems Mailbox.**

T S1/9/1

1/9/1

DIALOG(R)File 351:Derwent WPI

(c) 2002 Derwent Info Ltd. All rts. reserv.

000971705

WPI Acc No: 1973-48969U/197335

Alpha-aminomethylbenzyl alcohol derivs. - prepd. by redn. of corresponding protected derivs.

Patent Assignee: YAMANOUCI PHARM CO LTD (YAMA)

Number of Countries: 005 Number of Patents: 013

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week	
DE 2305092	A	19730816				197335	B
FR 2173993	A					197351	
JP 48080528	A	19731029				197403	
JP 49000237	A	19740105				197412	
JP 49007239	A	19740122				197413	
JP 49005934	A	19740119				197414	
GB 1415256	A	19751126				197548	
US 3994974	A	19761130				197650	
JP 81053537	B	19811219				198203	
DE 2366624	A	19870226				198709	
DE 2366625	A	19870514				198720	
DE 2305092	C	19871001				198739	
DE 2366625	C	19880609				198823	

Priority Applications (No Type Date): JP 7252925 A 19720527; JP 7213121 A 19720205; JP 7239416 A 19720419; JP 7251013 A 19720523

Abstract (Basic): DE 2305092 A

Title cpds. of formula (I): (where one of A and B = H or OH, the other -NR₁R₂; R₁ is diff. from R₂ and H or alkyl; R₂ = H or -CO-R₄; R₄ = H or alkyl opt. substd. with OH, alkoxy or acylamino; R₃ = alkyl or phenylalkyl opt. substd. with hydroxyl, alkyl, alkoxy or acylamino), are prepd. by catalytic redn. of cpds. in which one or more H atoms of the mono-substd. amino gp. and its hydroxyl gps. are protected by e.g., benzyl, or (p-NO₂)-benzyloxycarbonyl. (II) are beta-adrenergic stimulants and are very active on smooth respiratory muscles.

Title Terms: ALPHA; ALCOHOL; DERIVATIVE; PREPARATION; REDUCE; CORRESPOND; PROTECT; DERIVATIVE

Derwent Class: B05

International Patent Class (Additional): A61K-027/00; A61K-031/16; C07C-079/36; C07C-091/34; C07C-097/10; C07C-103/38

File Segment: CPI

Manual Codes (CPI/A-N): B10-B01A; B10-B02B; B12-E07; B12-K02; B12-K06

Chemical Fragment Codes (M2):

01 H1 H4 M121 M123 M136 M282 M283 M210 M220 M225 M226 M231 M232 M233
M240 M260 M270 M281 M311 M312 M313 M314 M315 M316 M332 M331 M321
M322 M323 M280 M342 M340 M380 M370 M391 M392 F431 F020 G100 G040
M533 M532 M531 G563 G050 H141 H181 J311 J312 J331 J332 J371 J372
J373 J341 J342 H401 H441 H481 H442 H443 H444 H482 H483 H484 H541
H542 H543 H581 H582 H583 H584 H589 M640 M650 M510 M520 M521 M540
P513 P514 M541 M710 P822 P820 M413 M414 M343 M902

?

51

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES PATENTAMT



Int. Cl.:

C, 91/34
C 07 c, 91/42
C 07 c, 103/38
A 61 k, 27/00



52

Deutsche Kl.:

12 q, 32/10
12 q, 32/21
30 h, 2/36

10

11

21

22

43

Offenlegungsschrift 2305 092

Aktenzeichen: P 23 05 092.2

Anmeldetag: 2. Februar 1973

Offenlegungstag: 16. August 1973

Ausstellungspriorität: —

30

Unionspriorität

32

Datum:

5. Februar 1972 19. April 1972 23. Mai 1972 27. Mai 1972

33

Land:

Japan

31

Aktenzeichen:

13121-72 39416-72 51013-72 52915-72

54

Bezeichnung:

α -Aminomethylbenzylalkoholderivate

61

Zusatz zu:

—

62

Ausscheidung aus:

—

71

Anmelder:

Yamanouchi Pharmaceutical Co. Ltd., Tokio

Vertreter gem. § 16 PatG:

Niensch, W., Dipl.-Chem. Dr. rer. nat., Patentanwalt,
2000 Hamburg

72

Als Erfinder benannt.

Murakami, Masuo; Takahashi, Kozo; Mase, Toshiyasu; Tokio;
Murase, Kiyoshi; Ida, Hisashi; Urawa, Saitama (Japan)

2305092

DIPL.-CHEM. DR. RER. NAT. WALTER NIELSCH

PATENTANWALT

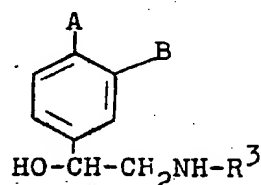
2305092

2 HAMBURG 70, POSTFACH 10914 · SCHLOSS-STRASSE 112 · TELEFON: 6529707

α -Aminomethylbenzylalkoholderivate

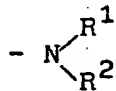
Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.
Nr 5-1, Nihonbashi-Honcho 2-chome,
Chuo-ku, Tokyo/Japan.

Die vorliegende Erfindung bezieht sich allgemein auf neue α -Aminomethylbenzylalkoholderivate und genauer bezeichnet bezieht sie sich auf neue α -Aminomethylbenzylalkoholderivate mit der allgemeinen Formel (I)



(I) ,

worin eines von A und B ein Wasserstoffatom oder eine Hydroxylgruppe bedeutet, während das andere von diesen eine



Gruppe (in der R¹, welches von R² verschieden ist, ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe und R² ein Wasserstoffatom oder eine -CO-R⁴ Gruppe darstellt, worin R⁴ ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe, welche durch eine Hydroxylgruppe, eine Alkoxygruppe oder eine Acylamino-Gruppe substituiert sein kann) ist und R³ bedeutet eine

309833/1172

Alkylgruppe oder eine Phenylalkylgruppe, die durch eine Hydroxylgruppe, eine Alkylgruppe, eine Alkoxygruppe oder eine Acylaminogruppe substituiert sein kann.

Die Verbindungen dieser Erfindung sind als β -adrenergetische Stimulantien verwendbar und dadurch besitzen sie auf die glatte Atmungsmuskulatur eine große Aktivität und sind als bronchodilatatorische Mittel geeignet.

Als α -Alkylmethylbenzylalkoholderivate sind beispielsweise bekannt: 3-Amino-4-hydroxy- α -isopropylaminobenzylalkohol (vergl. niederländische Patentschrift 85,197; "Chemical Abstract", 52, 11121d(1958)), 3-Äthoxycarbonyl-amino-4-hydroxy- α -isopropylaminobenzylalkohol (vergl. belgische Patentschrift 765,986), α -(Isopropylaminomethyl)-4-hydroxy-3-ureidobenzylalkohol (vergl. japanische Patentanmeldungs-Offenlegeschrift 2674/'71) und dergl.

Die Verbindungen dieser Erfindung besitzen jedoch ausgezeichnetere bronchodilatatorische Aktivität als diese bekannten Verbindungen.

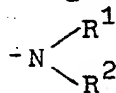
In der Formel I, die die Verbindungen dieser Erfindung darstellt, werden als Beispiele für die Alkylgruppe, die durch die Substituenten R^1 , R^3 und R^4 dargestellt werden, eine Methylgruppe, eine Äthylgruppe, eine Propylgruppe, eine Isopropylgruppe, eine n-Butylgruppe, eine tert.-Butylgruppe, eine 1,3-Dimethylbutylgruppe, eine 1,3-Dimethylpentylgruppe, eine 2,3-Dimethylbutylgruppe, eine 2,3,3-Trimethylbutylgruppe und dergleichen genannt.

Beispiele für die Alkoxygruppe in den Substituenten R^3 und R^4 sind eine Methoxygruppe, eine Äthoxygruppe, eine Isopropoxygruppe, eine tert.-Butoxygruppe, eine Neopentyl-oxygruppe und dergleichen; Beispiele für die Acylamino-gruppe in den Substituenten R^3 und R^4 sind eine Acetamidogruppe, eine Propionamidogruppe, eine Benzamidogruppe,

eine Pyridincarbonylamidogruppe und dergleichen.

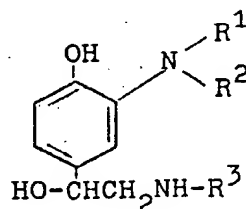
Die besonders brauchbaren Verbindungen dieser Erfindung sind 3-Formamido-4-hydroxy- α -[N-(1-methyl-2-p-hydroxyphenyläthyl)aminomethyl]benzylalkohol, 3-Formamido-4-hydroxy- α -[N-(1-methyl-2-p-methoxyphenyläthyl)aminomethyl]benzylalkohol, 4-Hydroxy-3-methylamino- α -(N-tert-butylaminomethyl)benzylalkohol und dergleichen.

Wenn A der Formel I die hergestellten Verbindungen dieser Erfindung darstellt, ist A eine Hydroxylgruppe und B ist die



Gruppe.

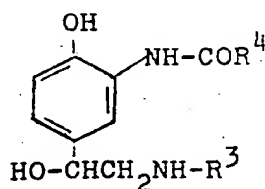
Die Verbindungen dieser Erfindung werden durch die Formel I'



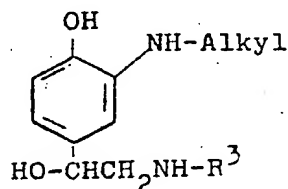
(I')

dargestellt, worin

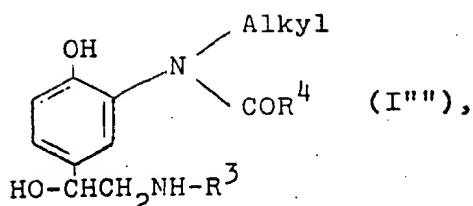
R^1 , R^2 und R^3 die gleiche Bedeutung wie in der Formel I besitzen und noch spezifischer die Formel I' die folgenden drei Formeln umfaßt:



(I''),



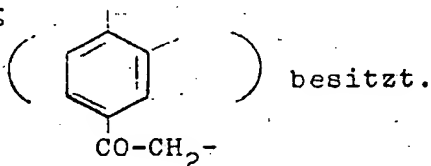
(I'''),



wobei in den vorstehenden Formeln R^3 und R^4 die gleiche Bedeutung wie in der Formel I haben.

Als Ausgangsmaterialien zum Herstellen der vorstehend beschriebenen Verbindungen werden solche Verbindungen verwendet, worin eine oder mehrere Wasserstoffatome der mono-substituierten Aminogruppe und ihre Hydroxylgruppe durch eine Schutzgruppe geschützt worden sind, die durch Reduktion leicht abgespalten wird, wie eine Benzylgruppe, eine Benzyloxycarbonylgruppe, eine p-Nitrobenzyloxycarbonylgruppe und dergleichen.

Weiterhin kann als Ausgangsmaterial für die herzustellen- den Verbindungen, welche eine Hydroxylgruppe zum Benzol- ring über $=CH-$, das heißt eine sekundäre Hydroxylgruppe, aufweist, die Verbindung sein, die eine Carbonylgruppe in der Stellung



Die Verbindungen dieser Erfindung können durch kataly- tische Reduktion, z.B. des Ausgangsmaterials oder dessen Salzen, in einem Lösungsmittel, z.B. Äthanol, Isopro- panol, Äthylacetat und dergleichen, bei Normaltemperatur oder bei erhöhter Temperatur, unter Normaldruck oder hohem Druck, in der Gegenwart eines Katalysators z.B. Palladium, Platin und dergleichen, gemäß den üblichen Arbeitsbedin- gungen hergestellt werden.

Praktische Beispiele für die Ausgangsmaterialien für die Herstellung der Verbindungen dieser Erfindung sind die folgenden:

3-Formamido-4-benzyloxy- α -(N-benzyl-N-isopropylamino-äthyl)-benzylalkohol, 3-Acetamido-4-benzyloxy- α -(tert-butylaminomethyl)benzylalkohol, 3-Propionamido-4-hydroxy- α -(N-benzyl-N-n-butylaminomethyl)-benzylalkohol, 3-Nicotinoylamino-4-benzyloxy- α -[N-benzyl-N-(2,3-dimethylbutyl)-amino]acetophenon, 3-Formamido-4-benzyloxy- α -(3-p-hydroxyphenyl-1-methylpropylamino)acetophenon, 3-Acetamido-4-hydroxy- α -[N-benzyl-N-(4-phenyl-2,3,3-trimethylbutyl)-amino]acetophenon, 3-Formamido-4-benzyloxy- α -[N-benzyl-N-(1-methyl-2-p-hydroxyphenyläthyl)aminomethyl]benzylalkohol, 3-Acetamido-4-benzyloxy- α -[N-(1-methyl-3-m-tolylpropyl)-aminomethyl]benzylalkohol, 3-Benzyloxyacetamido-4-hydroxy- α -[N-benzyl-N-(1-äthyl-2-p-methoxyphenylpropyl)amino]acetophenon, 3-(3-Benzyloxypropionamido)-4-benzyloxy-carbonyloxy- α -[N-(1-methyl-2-m-acetamidophenyl)amino]acetophenon, 3-(2-Acetamidopropionamido)-4-hydroxy- α -[N-benzyl-N-(1-methyl-3-o-tolylpropyl)amino]acetophenon, 3-Butyrylamino-4-hydroxy- α -[N-(o-methyl-m-äthoxyphenylpropyl)amino]acetophenon, 3-Formylamino-4-benzyloxy- α -[N-benzyl-N-1,1-dimethyl-2-p-hydroxyphenyl-äthyl)aminomethyl]benzylalkohol, 3-Acetamido-4-benzyloxy- α -[N-benzyl-N-(o-methyl-m-acetamidophenyläthyl)aminomethyl]benzylalkohol, 3-Formamido-4-hydroxy- α -[N-benzyl-N-(1-äthyl-2-p-hydroxyphenyläthyl)aminomethyl]benzylalkohol, 3-Formamido-4-benzyloxy- α -[N-benzyl-N-(1-methyl-2-p-acetamidophenyläthyl)aminomethyl]benzylalkohol, 3-Benzyloxyacetamido-4-hydroxy- α -[N-benzyl-N-(1-methyl-2-p-propoxyphenyläthyl)amino]acetophenon, 3-Acetamidopropionamido-4-benzyloxy- α -[N-benzyl-N-(1-methyl-2-p-äthoxyphenyläthyl)aminomethyl]benzylalkohol, 3-Formamido- α -(N-benzyl-N-isopropylaminomethyl)benzylalkohol, 3-Formamido- α -(N-benzyl-N-tert-butylaminomethyl)acetophenon.

309833/1172

Wenn die Hydroxylgruppen der Gruppen R^3 und R^4 dieser Ausgangsmaterialien für die Herstellung der Verbindungen dieser Erfindung durch Benzylgruppen, Benzyloxycarbonylgruppen und dergleichen substituiert worden sind, werden die Substituenten der Hydroxylgruppen abgespalten, um die Hydroxylgruppen bei der praktischen Ausführung der schon genannten Reduktion zu erhalten.

Die hergestellten Produkte mit der Formel I können isoliert und gereinigt werden, wobei die hierfür üblichen chemischen Arbeitsverfahren Verwendung finden. Da die Verbindungen dieser Erfindung mit der Formel I mindestens ein asymmetrisches Kohlenstoffatom besitzen, gehören zu den Verbindungen dieser Erfindung alle möglichen optisch aktiven Formen und racemischen Gemische. Die racemischen Gemische können durch an sich bekannte Verfahren aufgetrennt werden, z.B. durch Bildung optisch aktiver Säureadditionssalze und deren Trennung durch fraktionierte Kristallisation.

Die pharmakologischen Effekte der Verbindungen dieser Erfindung werden durch die folgenden Untersuchungen und deren Ergebnisse verdeutlicht, wobei zum Vergleich diese mit bekannten Verbindungen verglichen werden.

Untersuchung I

Aktivität eines isolierten glatten Bronchialmuskels
(in Vitro-Test):

Die Trachea wurde aus Guinea-Schweinen entnommen, spiralförmig geschnitten und das isolierte Bronchialpräparat wurde in einem Mangusbad suspendiert. Dann wurde Tyrodeflüssigkeit als Nährlösung verwendet und diese wurde auf 37°C gehalten. Dann wurde 10^{-5}g/ml Histamin oder Methacholinchlorid zu der Versuchsanordnung als Agonisten zugefügt. Nachdem die Kontraktion der Trachea einen zeit-

309833/1172

weiligen Zustand der Stabilität erreicht hatte, wurde die Testprobe, die in der folgenden wiedergegebenen Tabelle angegeben ist, kumulativ zu der Versuchsanordnung hinzugegeben. Eine Dosis für 50%ige Entspannung des Bronchialmuskels wurde als ED₅₀ bezeichnet.

Untersuchung II

Experimentelle antiasthmatische Wirkung (in Vivo-Test): Ein Guinea-Schwein wurde in einem 11 Liter Glaskessel untergebracht und dann wurde ein Broncho-zusammenziehendes Mittel an das Schwein durch Versprühen mittels eines Nebulisators verabreicht. Dann, wenn 0,01% Histamin oder Methacholinchlorid-Lösung in 10 Sekunden versprüht war, zeigte das Guinea-Schwein Symptome von Dyspnoe (Atemstörung). 10 mg/kg der Probe wurde oral an Guinea-Schweine 30 Minuten oder 2 Stunden vor der Verabfolgung des bronchozusammenziehenden Mittels verabfolgt. Wenn das Guinea-Schwein keine Dyspnoe-Symptome zeigte, wurde die Probe als wirksam angesehen.

Die erhaltenen Ergebnisse in den vorstehenden Untersuchungen werden in der folgenden Tabelle wiedergegeben.

Probe	Untersuchung I		Untersuchung II		Methacholinchlorid	
	Histamin	(ED ₅₀ , g/ml)	Histamin	(a/h) ...		
			30'	120'	30'	120'
Produkt gemäß Beispiel	5	1 x 10 ⁻⁹	5/5	3/5	4/5	1/5
"	14	2 x 10 ⁻⁷	5/5	5/5	5/5	4/5
"	11	9,4 x 10 ⁻¹⁰	5/5	5/5	5/5	5/5
"	12	3,6 x 10 ⁻⁹	5/5	5/5	5/5	5/5
"	25	4,6 x 10 ⁻¹⁰	5/5	5/5	5/5	5/5
Bekannte Verbindungen						
A		3 x 10 ⁻⁷	3/5	2/5	5/5	3/4
B		5 x 10 ⁻⁶	1/5	0/5	1/5	0/5
C		9 x 10 ⁻⁸	1/5	1/5	0/5	0/5
D		10 x 10 ⁻⁸	5/5	5/5	5/5	5/5
E		2,7 x 10 ⁻⁹	5/5	5/5	5/5	5/5

209833/172

2305092

(⁺): (a) effektive Anzahl, (b) getestete Anzahl.

Die vorstehend benutzten bekannten Verbindungen sind:

- A: 3-Amino-4-hydroxy- α -isopropylaminomethylbenzylalkohol (Niederländische Patentschrift 85,197).
- B: 3-Äthoxycarbonylamino-4-hydroxy- α -isopropylaminomethylbenzylalkohol (Belgische Patentschrift 765,986).
- C: 4-Hydroxy-3-(N'-methylureido)- α -isopropylaminomethylbenzylalkohol (Japanische Patentanmeldungsoffenlegungsschrift Nr. 2674/'71).
- D: Solbutamol; 4-Hydroxy-3-hydroxymethyl- α -tert-butylaminomethylbenzylalkohol.
- E: Trimetochinol; 8-1-(3,4,5-Trimethoxybenzyl)-6,7-dihydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-Hydrochlorid.

Aus den vorstehenden Ergebnissen ist deutlich zu ersehen, daß die Verbindungen dieser Erfindung den bekannten bronchodilatatorischen Mitteln mit ähnlichen und unähnlichen Strukturen im Vergleich mit den Verbindungen dieser Erfindung überlegen waren.

Die Verbindungen dieser Erfindung können in verschiedenen Formen zur Behandlung und Verhütung Verwendung finden. Im allgemeinen werden sie als Salze von pharmahologisch untoxischen Säuren verwendet. Beispielsweise können sie als Salze solcher anorganischer Säuren, wie Chlorwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure und dergleichen oder solcher organischer Säuren wie Fumarsäure, Maleinsäure, Essigsäure, Milchsäure, Citronensäure und dergleichen, Verwendung finden.

Die Verbindungen dieser Erfindung können oral oder parenteral verabreicht werden. Im Falle der oralen Verabreichung können sie in Form von mit Zucker überzogenen Tabletten, buccal zu nehmenden Tabletten oder Kapseln Verwendung finden. Sie können auch in Form von Aerosolen als

Inhalation verabreicht werden. Weiterhin können sie subcutan, intramuskulär oder intravenös als Injektion verabfolgt werden.

Die Dosierung der Verbindungen dieser Erfindung hängt von der Kondition des Patienten und dessen Alter ab und so betragen geeignete orale Dosierungsbereiche von 0,3 bis 1,5 mg/Tag für den Erwachsenen.

Referenzbeispiel 1

- a) In 60 ml Chloroform wurde 5,4 g 4-Benzylloxy-3-nitroacetophenon aufgelöst. Zu der Lösung wurde tropfenweise ein Gemisch aus 3,2 g Brom und 5 ml Chloroform unter Rühren hinzugegeben. Das Gemisch wurde noch 30 Minuten weiter durchgerührt. Das Reaktionsprodukt wurde unter vermindertem Druck eingeeengt. Der erhaltene kristalline Rückstand wurde mit 20 ml Benzol gewaschen und getrocknet. Es wurde 5,5 g 4-Benzylloxy-3-nitro- α -bromacetophenon erhalten. Das Produkt besaß einen Schmelzpunkt von 135-136°C nach seiner Umkristallisation aus Chloroform.
- b) In 60 ml Tetrahydrofuran wurde 5,3 g 4-Benzylloxy-3-nitro- α -bromacetophenon aufgelöst. Dann wurde zu der Lösung 4,5 g N-Benzyl-N-isopropylamin hinzugegeben und das Gemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur durchgerührt. Dann wurde nach dem Abfiltrieren der dadurch gebildeten Niederschläge das Filtrat unter vermindertem Druck eingeeengt und der erhaltene kristalline Rückstand wurde mit Äthanol gewaschen. Es wurde 5,5 g gelbes kristallines 4-Benzylloxy-3-nitro- α -(N-benzyl-N-isopropylamino)acetophenon erhalten. Das Produkt zeigte nach der Umkristallisation aus Äthanol einen Schmelzpunkt bei 92-93°C.
- c) In 35 ml Äthanol wurde 3,5 g 4-Benzylloxy-3-nitro- α -

(N-benzyl-N-isopropylamino)acetophenon suspendiert. Nach der Zugabe von 0,4 g Natriumborhydrid zu der Suspension wurde das Gemisch 3 Stunden bei Raumtemperatur durchgerührt. Nach dem Abdestillieren des Äthanol von dem Reaktionsprodukt unter vermindertem Druck wurde der Rückstand mit Wasser versetzt. Der Ansatz wurde mit Benzol extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Dann wurde dieser unter vermindertem Druck eingeeengt. Es wurde 3,4 g schwachgelbes kristallines 4-Benzyloxy-3-nitro- α -(N-benzyl-N-isopropylaminomethyl)benzylalkohol erhalten. Das Produkt besaß nach der Umkristallisation aus Äthanol einen Schmelzpunkt bei 97°C.

- d) In 30 ml 50%iger wässriger Essigsäurelösung wurde 3 g 4-Benzyloxy-3-nitro- α -(N-benzyl-N-isopropylaminomethyl)benzylalkohol aufgelöst. Zu der Lösung wurde 1,5 g Eisenpulver hinzugegeben und dann 30 Minuten durch Erhitzen unter Rückfluß gehalten. Nach dem Abfiltrieren der unlöslichen Anteile von dem Reaktionsprodukt wurde das Filtrat unter vermindertem Druck eingeeengt. Zu dem so erhaltenen Rückstand wurde 20 ml 5%ige wässrige Natriumcarbonatlösung hinzugegeben und dann wurde das Produkt mit Benzol extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen und danach über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Der Extrakt wurde dann unter vermindertem Druck eingeeengt. Es wurde bräunlicher kristalliner 3-Amino-4-benzyloxy- α -(N-benzyl-N-isopropylaminomethyl)benzylalkohol erhalten.

Das Produkt wurde aus 2:5 Benzol-n-Hexan umkristallisiert und besaß dann einen Schmelzpunkt bei 63 - 65°C. Die Ausbeute an diesem erhaltenen Produkt betrug 2,2 g.

309833/1172

- e) In 5 ml eines Gemisches aus Acetanhydrid und Ameisensäure wurde 1,9 g 3-Amino-4-benzyloxy- α -(N-benzyl-N-isopropylaminomethyl)benzylalkohol aufgelöst und über Nacht stehen gelassen. Die Lösung wurde unter vermindertem Druck eingeeengt. Zu dem erhaltenen Rückstand wurde 20 ml 5%ige wässrige Natriumcarbonatlösung hinzugegeben. Darauf wurde das Produkt mit 30 ml Benzol extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und danach unter vermindertem Druck eingeeengt. Es wurde 4-Benzyloxy-3-formylamino- α -(N-benzyl-N-isopropylaminomethyl)-o-formylbenzylalkohol erhalten.

Das Produkt wurde in 10 ml 90%igem Methanol (Rest 10% Wasser) aufgelöst. Zu der Lösung wurde 0,5 g Natriumcarbonat hinzugegeben und das Gemisch 30 Minuten bei Raumtemperatur durchgerührt. Dann wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert und der erhaltene Rückstand wurde mit Benzol extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend unter vermindertem Druck eingeeengt. Es wurde 1,9 g bräunlicher öliges 4-Benzyloxy-3-formylamino- α -(N-benzyl-N-isopropylaminomethyl)benzylalkohol erhalten.

Referenzbeispiel 2

- a) In 30 ml Pyridin wurde 5 g 3-Amino-4-benzyloxyacetophenon aufgelöst. Es wurde 3,9 g Benzyloxyacetylchlorid unter Kühlen hinzugegeben und das Gemisch wurde über Nacht bei Zimmertemperatur durchgerührt. Das Lösungsmittel wurde von dem Reaktionsprodukt unter vermindertem Druck abdestilliert. Der gebildete Rückstand wurde in 50 ml Chloroform aufgelöst. Dann wurde die Lösung zweimal mit je 20 ml Wasser gewaschen. Dann wurde die Lösung über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und

Chloroform wurde unter vermindertem Druck abdestilliert. Durch Umkristallisation der gelben Kristalle aus Äthanol wurde 7,5 g 4-Benzylloxy-3-benzylloxy-acetylaminoacetophenon mit einem Schmelzpunkt bei 104-105°C erhalten.

- b) In 50 ml Chloroform wurde 1,9 g 4-Benzylloxy-3-benzylloxy-acetylaminoacetophenon aufgelöst. Zu der Lösung wurde 0,78 g Brom hinzugegeben und das Gemisch wurde 30 Minuten bei Raumtemperatur durchgerührt. Dann wurde Chloroform und Bromwasserstoff aus dem Reaktionsgemisch unter vermindertem Druck abdestilliert. Die erhaltenen Kristalle wurden aus Chloroform-n-Hexan umkristallisiert. Es wurde 1,85 g 4-Benzylloxy-3-benzylloxyacetylamino- α -bromacetophenon mit einem Schmelzpunkt bei 155-157°C erhalten.
- c) In 100 ml Tetrahydrofuran wurde 4 g 4-Benzylloxy-3-benzylloxyacetylamino- α -bromacetophenon bei 40-50°C aufgelöst. Dann wurde zu der Lösung 2,68 g N-Benzyl-N-isopropylamin hinzugegeben. Das Gemisch wurde über Nacht bei der gleichen Temperatur (40-50°C) durchgerührt. Der Reaktionsansatz wurde abgekühlt und das gebildete N-Benzyl-N-isopropylamin-Hydrochlorid wurde abfiltriert und dann wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Nach dem Auflösen des so erhaltenen gelben öligen Materials (5g) in 100 ml Äthanol wurde zu der Lösung 0,5 g Natriumborhydrid hinzugegeben und das Gemisch wurde 4 Stunden bei Raumtemperatur durchgerührt. Dann wurde das Lösungsmittel von dem Reaktionsprodukt unter vermindertem Druck abdestilliert. Die erhaltenen weißen Kristalle wurden aus Äthanol umkristallisiert. Es wurde 2,3 g 4-Benzylloxy-3-benzylloxyacetylamino- α -(N-benzyl-N-isopropylaminomethyl)benzylalkohol mit einem Schmelzpunkt bei 93 - 95°C erhalten.

Referenzbeispiel 3

- a) In 50 ml Chloroform wurde 5,4 g 4-Hydroxy-3-nitroacetophenon aufgelöst. Dann wurde 5 ml Chloroformlösung von 4,8 g Brom tropfenweise abgestuft zu der Lösung hinzugefügt. Danach wurde das Gemisch 15 Minuten durchgerührt und dann unter vermindertem Druck eingeengt, wodurch gelbe Kristalle erhalten wurden. Durch Umkristallisation des Produktes aus Benzol-n-Hexan wurde 6,3 g kristallines α -Brom-4-hydroxy-3-nitroacetophenon mit einem Schmelzpunkt bei 69-71°C erhalten.
- b) In 50 ml Methyläthylketon wurde 5,2 g α -Brom-4-hydroxy-3-nitro^{aceto}phenon aufgelöst. Dann wurde zu der Lösung 9 g N-Benzylisopropylamin hinzugefügt und das Gemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur durchgerührt. Nach dem Abfiltrieren des ausgefällten N-Benzylisopropylamin-Hydrobromids wurde das Filtrat eingeengt. Es wurde rohes gelblichbraunes öliges 4-Hydroxy-3-nitro- α -(N-benzyl-N-isopropylamino)acetophenon erhalten.
- c) In 50 ml Äthanol wurde das rohe, vorstehend erhaltene 4-Hydroxy-3-nitro- α -(N-benzyl-N-isopropylamino)acetophenon aufgelöst und dann wurde zu der Lösung 1,5 g Natriumborhydrid hinzugegeben. Das Gemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur durchgerührt. Das Reaktionsprodukt wurde unter vermindertem Druck eingeengt. Dann wurde zu dem erhaltenen Rückstand Wasser gegeben und das Produkt wurde mit Benzol extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Dann wurde das Lösungsmittel abdestilliert und ein gelb-braunes öliges Material erhalten. Das ölige Produkt wurde einer Silikagelsäulenchromatographie unterworfen. Das Produkt wurde dann unter Verwendung von Benzol als Eluiermittel isoliert. Aus den gesammelten Eluaten wurde 4 g 4-Hydroxy-3-

nitro- α -(N-benzyl-N-isopropylaminomethyl)benzylalkohol gewonnen.

- d) In 30 ml Methanol wurde 2,7 g 4-Hydroxy-3-nitro- α -(N-benzyl-N-isopropylaminomethyl)benzylalkohol (gemäß der vorstehenden Angabe hergestellt) aufgelöst. Dann wurde zu der Lösung 1 g Raneynickel-Katalysator gegeben. Die katalytische Reduktion der Verbindung wurde bei Normaltemperatur und Normaldruck durchgeführt. Nachdem 600 ml Wasserstoff absorbiert waren, wurde die Umsetzung abgebrochen. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators und Zugabe von 8,2 ml 1 normaler Chlorwasserstoff-Äthanollösung zu dem Filtrat wurde das Reaktionsprodukt unter vermindertem Druck eingeengt. Es wurde 2,7 g gelb-braunes pulveriges 3-Amino-4-hydroxy- α -(N-benzyl-N-isopropylaminomethyl)benzylalkohol-Hydrochlorid erhalten.
- e) In 20 ml Pyridin wurde 1,2 g des vorstehend hergestellten 3-Amino-4-hydroxy- α -(N-benzyl-N-isopropylaminomethyl)benzylalkohol-Hydrochlorids aufgelöst. Dann wurde zu der Lösung 0,20 g Ameisensäure und 0,85 g Dicyclohexylcarbodiimid unter Kühlen auf unter 0°C hinzugegeben. Das Gemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur durchgerührt. Der dadurch abgeschiedene Dicyclohexylharnstoff wurde abfiltriert. Das Filtrat wurde eingeengt. Zu dem erhaltenen Rückstand wurde Wasser hinzugefügt und das Gemisch wurde mit Äthylacetat gewaschen. Die gebildete wässrige Lösung wurde durch Zugabe von Natriumcarbonat neutralisiert und dann wurde mit Äthylacetat extrahiert. Die Extrakte wurden getrocknet und eingeengt. Es wurde ein brauner Rückstand erhalten. Der Rückstand wurde einer Silikagelsäulenchromatographie unterworfen. Das Produkt wurde unter Verwendung von 5:1 Chloroform-Aceton-Gemisch

als Eluiermittel gewonnen. Dann wurde aus den Eluaten 0,5 g gelbes pulveriges 3-Formylamino-4-hydroxy- α -(N-benzyl-N-isopropylaminomethyl)benzylalkohol gewonnen.

Referenzbeispiel 4

- a) In 15 ml Pyridin wurde 5 g 3-Amino-4-benzyloxyacetophenon aufgelöst. Zu der Lösung wurde 3 ml Acetanhydrid hinzugegeben und das Gemisch wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen. Dann wurde das Reaktionsprodukt unter vermindertem Druck eingeeengt und der erhaltene kristalline Rückstand wurde mit Äthanol gewaschen. Es wurde 5,3 g weißes kristallines 3-Acetyl-amino-4-benzyloxyacetophenon erhalten. Das Produkt besaß nach der Umkristallisation aus Äthanol einen Schmelzpunkt bei 130-133°C.
- b) In 45 ml Chloroform wurde 5 g 3-Acetylamino-4-benzyloxyacetophenon aufgelöst. Dann wurde zu der Lösung tropfenweise eine Lösung von 2,8 g Brom in 5 ml Chloroform allmählich hinzugefügt, wobei der Ansatz am Anfang erwärmt wurde. Das Gemisch wurde 20 Minuten noch durchgerührt. Dann wurde 50 ml Benzol zu dem Gemisch gegeben und die dadurch ausgefällten Kristalle wurden durch Filtration abgetrennt und getrocknet. Es wurde 5,5 g weißes kristallines 3-Acetylamino-4-benzyloxy- α -bromacetophenon mit dem Schmelzpunkt bei 181°C erhalten.
- c) In 40 ml Acetonitril und 10 ml Dimethylformamid wurde 1,85 g 3-Acetylamino-4-benzyloxy- α -bromacetophenon aufgelöst. Zu der Lösung wurde 1,5 g N-Benzyl-N-isopropylamin hinzugegeben und das Gemisch 2 Stunden bei 40-50°C durchgerührt. Dann wurde das Gemisch über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen. Die dadurch gebildeten Niederschläge wurde abfiltriert und das Filtrat

wurde unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde dann in Äthylacetat aufgelöst und die unlöslichen Anteile wurden abfiltriert. Zu dem Filtrat wurde eine Äthanollösung von Chlorwasserstoff hinzugegeben, wodurch kristalline Abscheidungen erfolgten. Die Niederschläge wurden durch Filtration abgetrennt und in Wasser unter Erhitzen aufgelöst. Die unlöslichen Anteile wurden durch Filtration abgetrennt und die Lösung wurde durch die Zugabe von wässriger Natriumcarbonatlösung neutralisiert. Das Reaktionsprodukt wurde mit Äthylacetat extrahiert und der Extrakt wurde dann mit Wasser gewaschen, getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Es wurde 1,2g 3-Acetylamino-4-benzyloxy- α -(N-benzyl-N-isopropylamino)-acetophenon erhalten.

- d) In 20 ml Äthanol wurde 1 g 3-Acetylamino-4-benzyloxy- α -(N-benzyl-N-isopropylamino)acetophenon aufgelöst. Es wurde 0,2 g Natriumborhydrid zu der Lösung gegeben und das Gemisch wurde über Nacht durchgerührt. Das Reaktionsprodukt wurde unter vermindertem Druck eingeeengt. Zu dem erhaltenen Rückstand wurde Wasser hinzugefügt und das Produkt wurde mit Äthylacetat extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Dann wurde der Extrakt unter vermindertem Druck eingeeengt. Es wurde 0,9 g 3-Acetylamino-4-benzyloxy- α -(N-benzyl-N-isopropylaminomethyl)benzylalkohol erhalten.

Referenzbeispiel 5

- a) In 60 ml Chloroform wurde 5,4 g 4-Benzyloxy-3-nitroacetophenon aufgelöst. Zu der Lösung wurde tropfenweise ein Gemisch aus 3,2 g Brom und 5 ml Chloroform unter Rühren hinzugefügt. Das Gemisch wurde dann noch 30 Minuten durchgerührt. Das Reaktionsprodukt wurde

unter vermindertem Druck eingeengt und der erhaltene kristalline Rückstand wurde mit 20 ml Benzol gewaschen und getrocknet. Es wurde 5,5 g 4-Benzoyloxy-3-nitro- α -bromacetophenon mit einem Schmelzpunkt bei 135-136°C erhalten.

- b) Ein Gemisch, bestehend aus 4,6 g 4-Benzoyloxy-3-nitro- α -bromacetophenon und 6,4 g N-Benzyl-N-(1-methyl-2-p-hydroxyphenyläthyl)amin wurde zusammen mit 50 ml Methyläthylketon auf 70 - 80°C 30 Minuten erhitzt.

Nach dem Abkühlen des Reaktionsproduktes wurden die gebildeten Niederschläge abfiltriert und das Filtrat wurde unter vermindertem Druck eingeengt. Nach der Zugabe von Äthanol zu dem erhaltenen Rückstand wurde das Produkt kristallisiert abgeschieden. Die Kristalle wurden durch Filtration abgetrennt und aus Äthanol umkristallisiert. Es wurde 5,5 g 4-Benzoyloxy-3-nitro- α -[N-benzyl-N-(1-methyl-2-p-hydroxyphenyläthyl)amino]-acetophenon mit dem Schmelzpunkt bei 84 - 85°C erhalten.

- c) In 100 ml Äthanol wurde 4,5 g 4-Benzoyloxy-3-nitro- α -[N-benzyl-N-(1-methyl-2-p-hydroxyphenyläthyl)amino]-acetophenon suspendiert. Zu der Suspension wurde 0,5 g Natriumborhydrid hinzugefügt. Das Gemisch wurde eine Stunde bei Raumtemperatur durchgerührt. Dann wurde Äthanol unter vermindertem Druck von dem Reaktionsprodukt abdestilliert. Dann wurde Wasser zu dem Rückstand gegeben und das Produkt wurde mit Benzol extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Dann wurde der Extrakt unter vermindertem Druck eingeengt. Es wurde 4,4 g gelblicher kristalliner pulveriger 4-Benzoyloxy-3-nitro- α -[N-benzyl-N-(1-methyl-2-p-hydroxyphenyl-

äthyl)aminomethyl]benzylalkohol erhalten.

d) In 40 ml 60%iger wässriger Essigsäurelösung wurde 4,3 g 4-Benzylloxy-3-nitro- α -[N-benzyl-N-(1-methyl-2-p-hydroxyphenyläthyl)aminomethyl]benzylalkohol aufgelöst. Zu der Lösung wurde 1,5 g Eisenpulver gegeben. Das Gemisch wurde 30 Minuten durch Erhitzen unter Rückfluß gehalten. Nach Abfiltrieren der unlöslichen Anteile vom Reaktionsprodukt wurde das Produkt unter vermindertem Druck eingeengt. Zu dem erhaltenen Rückstand wurde 10%ige wässrige Natriumcarbonatlösung hinzugegeben und das Produkt wurde mit Benzol extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeengt. Es wurde 3,7 g bräunlicher kristalliner pulveriger 3-Amino-4-benzylloxy- α -[N-benzyl-N-(1-methyl-2-p-hydroxyphenyläthyl)aminomethyl]benzylalkohol erhalten.

e) In 10 ml 5:3 Acetanhydrid-Ameisensäure-Gemisch wurde 3,3 g 3-Amino-4-benzylloxy- α -[N-benzyl-N-(1-methyl-2-p-hydroxyphenyläthyl)aminomethyl]benzylalkohol aufgelöst. Nach dem Stehenlassen des Gemisches über Nacht bei Raumtemperatur wurde das Gemisch unter vermindertem Druck eingeengt. Der erhaltene Rückstand wurde in 50 ml Methanol aufgelöst. Zu der Lösung wurde 3 ml Wasser und 3 g Natriumcarbonat hinzugegeben. Das Gemisch wurde ein Stunde bei Raumtemperatur durchgerührt. Methanol wurde unter vermindertem Druck von dem Gemisch abdestilliert und der Rückstand wurde mit Äthylacetat extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde von dem Extrakt abdestilliert. Es wurde 3,4 g schwach brauner pulveriger 4-Benzylloxy-3-formylamino- α -[N-benzyl-N-(1-methyl-2-

p-hydroxyphenyläthyl)aminomethyl]benzylalkohol erhalten. In 30 ml Benzol wurde 2,5 g des vorstehend erhaltenen, schwach braunen Pulvers aufgelöst und die Lösung wurde über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen, wodurch Kristalle abgeschieden wurden. Die Kristalle wurden abgetrennt und aus Äthylacetat-Benzol umkristallisiert. Es wurde 1,2 g weißes kristallines Produkt mit einem Schmelzpunkt bei 135-137°C erhalten.

Kernmagnetisches Resonanzspektrum: (CDCl₃)

δ: 4,50 ppm (m, 1H, CH zur Hydroxylgruppe gehörig),
3,46, 3,87 ppm (AB-Bande, q, 2H, CH₂ zum N gehörig).

Dieses Produkt wird als 4-Benzoyloxy-3-formylamino-α-[N-benzyl-N-(1-methyl-2-p-hydroxyphenyläthyl)aminomethyl]benzylalkohol[A] bezeichnet.

Weiterhin wurde das Lösungsmittel von der zurückgebliebenen Mutterlauge aus der vorstehenden Stufe abdestilliert und der erhaltene Rückstand wurde einer Silikagelsäulenchromatographie unterworfen. Dann wurde durch Verwendung von 10:2 Benzol-Äthylacetat-Gemisch 0,8 g weißes kristallines Pulver erhalten.

Kernmagnetisches Resonanzspektrum: (CDCl₃)

δ: 4,34 ppm (m, 1H, CH zur Hydroxylgruppe gehörig),
3,76 ppm (s, 2H, CH₂ zum N gehörig).

Dieses Produkt wird als 4-Benzoyloxy-3-formylamino-α-[N-benzyl-N-(1-methyl-2-p-hydroxyphenyl)aminomethyl]benzylalkohol[B] bezeichnet.

Referenzbeispiel 6

- a) In 270 ml Chloroform wurde 27 g 4-Benzoyloxy-3-nitroacetophenon aufgelöst. Zu der Lösung wurde tropfenweise

abgestuft ein Gemisch, bestehend aus 16 g Brom und 10 ml Chloroform unter Rühren hinzugefügt. Das Gemisch wurde weitere 30 Minuten durchgerührt. Das Reaktionsgemisch wurde unter vermindertem Druck eingeengt. Der erhaltene kristalline Rückstand wurde mit einem Gemisch, bestehend aus 50 ml Benzol und 50 ml n-Hexan gewaschen und getrocknet. Es wurden 31 g 4-Benzyloxy-3-nitro- α -bromacetophenon mit einem Schmelzpunkt von 135 - 136°C erhalten.

- b) Ein Gemisch, bestehend aus 30,5 g 4-Benzyloxy-3-nitro- α -bromacetophenon und 28,5 g N-Benzyl-N-tert -butylamin wurde zusammen mit 300 ml Methyläthylketon 3 Stunden durch Erhitzen unter Rückfluß gehalten. Nach dem Abkühlen wurden die gebildeten Niederschläge abfiltriert. Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck eingeengt und die gebildeten Kristalle wurden abgetrennt. Danach wurden diese aus Äthanol umkristallisiert. Es wurde 30 g 4-Benzyloxy-3-nitro- α -(N-benzyl-N-tert -butylamino)acetophenon mit einem Schmelzpunkt bei 99-100°C erhalten.
- c) In einem Gemisch, bestehend aus 200 ml Äthanol und 150 ml Tetrahydrofuran wurde 30 g 4-Benzyloxy-3-nitro- α -(N-benzyl-N-tert -butylamino)acetophenon aufgelöst. Nach der Zugabe von 3 g Natriumborhydrid zu der Lösung wurde das Gemisch 3 Stunden bei Raumtemperatur durchgerührt. Das Reaktionsprodukt wurde unter vermindertem Druck eingeengt und zu dem Rückstand wurde Wasser zugefügt. Dann wurde aus diesem Ansatz das Produkt mit Benzol extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Dann wurde dieser unter vermindertem Druck eingeengt. Es wurde 30 g öliges 4-Benzyloxy-3-nitro- α -(N-benzyl-N-tert -butylaminomethyl)benzylalkohol erhalten.

- d) In 150 ml 50%iger wässriger Essigsäurelösung wurde 30 g 4-Benzyloxy-3-nitro- α -(N-benzyl-N-tert -butylaminomethyl)benzylalkohol aufgelöst. Dann wurde zu der Lösung 12 g Eisenpulver hinzugegeben. Das Gemisch wurde 25 Minuten durch Erhitzen unter Rückfluß gehalten. Das Reaktionsgemisch wurde noch heiß filtriert und das Filtrat wurde unter vermindertem Druck eingeeengt. Dann wurde zu dem Rückstand 50 ml 10%ige wässrige Natriumcarbonatlösung hinzugegeben und das Produkt mit Benzol extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Dann wurde dieser unter vermindertem Druck eingeeengt und es wurde ein kristalliner Rückstand erhalten. Durch Umkristallisation des Produktes aus einem Gemisch aus 40 ml Benzol und 60 ml n-Hexan wurde 23 g 3-Amino-4-benzyloxy- α -(N-benzyl-N-tert -butylaminomethyl)benzylalkohol mit einem Schmelzpunkt bei 68 - 69°C erhalten.
- e) In 50 ml 5:3 Acetanhydrid-Ameisensäure-Gemisch wurde 20 g 3-Amino-4-benzyloxy- α -(N-benzyl-N-tert -butylaminomethyl)benzylalkohol aufgelöst und über Nacht stehen gelassen. Dann wurde die Lösung unter vermindertem Druck eingeeengt. Der erhaltene Rückstand wurde in 120 ml Methanol aufgelöst. Dann wurde zu der Lösung 5 ml Wasser und 7,5 g Natriumcarbonat hinzugegeben. Das Gemisch wurde eine Stunde bei Raumtemperatur durchgerührt. Dann wurde das Lösungsmittel aus dem Reaktionsgemisch unter vermindertem Druck abdestilliert und der erhaltene Rückstand wurde mit Benzol extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Dann wurde dieser unter vermindertem Druck eingeeengt. Es wurde 20,5 g öliges 4-Benzyloxy-3-formylamino- α -(N-benzyl-N-tert -butylaminomethyl)benzylalkohol erhalten.

309833/1172

f) In 30 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran wurde 5 g 4-Benzyloxy-3-formylamino- α -(N-benzyl-N-tert -butylaminomethyl)benzylalkohol aufgelöst. Die erhaltene Lösung wurde unter Rühren tropfenweise zu einer Lösung von 20 ml Tetrahydrofuran und 20 ml Äther, welche als Zusatz 3 g Lithiumaluminiumhydrid enthielt, hinzugegeben. Danach wurde das erhaltene Gemisch eine Stunde unter Rückfluß durch Erhitzen gehalten. Dann wurde tropfenweise 20 ml Wasser abgestuft zu dem Reaktionsgemisch hinzugegeben und dann wurde noch 1 Stunde durchgerührt. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert und das Filtrat wurde unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Benzol extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde einer Silikagelsäulenchromatographie (mit 70 ml Silikagel als Füllung) unterworfen. Die dritten bis achten Fraktionen (jede Fraktion betrug 40 ml) wurden gesammelt unter Verwendung von Chloroform als Eluiermittel. Dann wurden diese unter vermindertem Druck eingeeengt. Es wurde 2,8 g schwach gelber öliges 4-Benzyloxy-3-methylamino- α -(N-benzyl-N-tert -butylaminomethyl)benzylalkohol erhalten.

g) In 5 ml 5:3 Acetanhydrid-Ameisensäure-Gemisch wurde 1,5 g 4-Benzyloxy-3-methylamino- α -(N-benzyl-N-tert -butylaminomethyl)benzylalkohol aufgelöst und die Lösung wurde über Nacht stehen gelassen. Das Gemisch wurde dann unter vermindertem Druck eingeeengt und der gebildete Rückstand wurde in 50 ml Methanol aufgelöst. Nach der Zugabe von 3 ml Eiswasser und 2 g Natriumcarbonat wurde das erhaltene Gemisch eine Stunde durchgerührt. Das Reaktionsprodukt wurde unter vermindertem Druck eingeeengt und der erhaltene Rückstand wurde mit Benzol extrahiert. Nach dem Waschen des Extraktes mit

Wasser und Trocknen des Extraktes über wasserfreiem Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Es wurde 1,5 g bräunlicher öliges 4-Benzoyloxy-3-(N-methyl-N-formylamino)- α -(N-benzyl-N-tert.-butylaminomethyl)benzylalkohol erhalten.

Referenzbeispiel 7

- a) In 100 ml Chloroform wurde 16,5g p-Nitroacetophenon aufgelöst. Dann wurde zu der Lösung tropfenweise 16 g Brom bei Raumtemperatur hinzugefügt, und das Gemisch wurde 30 Minuten durchgerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck aus dem Gemisch abdestilliert. Es wurde ein gelber kristalliner Rückstand erhalten. Dieser wurde aus Benzol-n-Hexan umkristallisiert. Es wurde 18,8 g 4-Nitro- α -bromacetophenon mit einem Schmelzpunkt bei 100 - 101°C erhalten. Die Ausbeute betrug 77%.

Elementaranalyse für $C_8H_6NO_3Br$:

	C(%)	H(%)	N(%)	Br(%)
Berechnet:	39,37	2,48	5,74	32,74
Gefunden:	39,22	2,30	5,41	32,33

- b) In 50 ml wasserfreiem Acetonitril wurde 10 g α -Brom-4-nitroacetophenon aufgelöst. Zu der Lösung wurde 13,7 g N-Benzyl-N-tert.-butylamin bei Normaltemperatur zugegeben. Das Gemisch wurde 2 Stunden durchgerührt. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels unter vermindertem Druck aus dem Gemisch wurde 100 ml Benzol zu dem Rückstand gegeben. Dann wurde N-Benzyl-N-tert.-butylamin-Hydrobromid abfiltriert, und Benzol wurde aus dem Filtrat unter vermindertem Druck entfernt, wodurch eine rotschwarze Flüssigkeit erhalten

wurde. Zu der Flüssigkeit wurde 10 ml Äthanol gegeben und die dadurch gebildeten Kristalle wurden abfiltriert und dann wurden diese aus Äthanol umkristallisiert. Es wurde 3,5 g gelbes nadelförmig kristallines 4-Nitro- α -(N-benzyl-N-tert.-butylamino)acetophenon mit einem Schmelzpunkt bei 88 - 90°C erhalten.

Elementaranalyse für $C_{19}H_{22}N_2O_3$:

	C(%)	H(%)	N(%)
Berechnet:	69,92	6,79	8,58
Gefunden:	69,73	6,81	8,71

- c) In 200 ml Äthanol wurde 5 g 4-Nitro- α -(N-benzyl-N-tert.-butylamino)acetophenon dispergiert. Zu der Dispersion wurde 1 g Natriumborhydrid gegeben und das Gemisch bei Raumtemperatur durchgerührt, wodurch die Acetophenonverbindung allmählich in Lösung ging. Nachdem die Verbindung vollständig in Lösung gegangen war, wurde die Lösung noch 30 Minuten durchgerührt. Dann wurde das Lösungsmittel aus dem Ansatz unter vermindertem Druck abdestilliert, wodurch gelbe Kristalle erhalten wurden. Durch Umkristallisieren derselben aus Äthanol wurden 4 g gelber nadelförmiger kristalliner 4-Nitro- α -(N-benzyl-N-tert.-butylaminomethyl)-benzylalkohol mit dem Schmelzpunkt bei 111-112°C erhalten.

Elementaranalyse für $C_{19}H_{24}N_2O_3$:

	C(%)	H(%)	N(%)
Berechnet:	69,49	7,37	8,53
Gefunden:	69,19	7,49	8,72

- d) In 100 ml wasserfreiem Methanol wurde 4 g 4-Nitro- α -(N-benzyl-N-tert.-butylaminomethyl)benzylalkohol auf-

gelöst. Zu der Lösung wurde 1 g Raneynickel zugefügt und die katalytische Reduktion wurde bei Normaltemperatur und Normaldruck durchgeführt bis 1080 ml Wasserstoff absorbiert wurden. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert und es wurde ein öliges Material erhalten. Durch Reinigen des öligen Materials in einer 100 ml Silikagelsäule unter Verwendung von Benzol als Entwicklungs-Lösungsmittel wurde eine gelbe Flüssigkeit erhalten. Beim Stehenlassen der Flüssigkeit bei Raumtemperatur wurden Kristalle gebildet. Diese wurden durch Filtration abgetrennt und sie wurden aus Äthanol-n-Hexan umkristallisiert. Es wurde 2,13 g gelber nadelförmiger, kristalliner 4-Amino- α -(N-benzyl-N-tert -Butylaminomethyl)benzylalkohol mit dem Schmelzpunkt bei 88-90°C erhalten.

Elementaranalyse für $C_{19}H_{26}N_2O$:

	C(%)	H(%)	N(%)
Berechnet:	76,47	8,78	9,39
Gefunden:	76,59	9,11	9,53

- e) In 10,6 ml 5:3 Acetanhydrid-Ameisensäure-Gemisch wurde 2,13 g 4-Amino- α -(N-benzyl-N-tert -butylaminomethyl)-benzylalkohol aufgelöst. Die Lösung wurde über Nacht bei Raumtemperatur durchgerührt. Dann wurde überschüssiges Acetanhydrid und überschüssige Ameisensäure unter vermindertem Druck abdestilliert. Es wurde ein öliges Material erhalten. Das Produkt wurde in 30 ml Methanol aufgelöst und zu der Lösung wurde 5 ml Wasser und eine überschüssige Menge Natriumcarbonat hinzugegeben und das erhaltene Gemisch wurde eine Stunde bei Raumtemperatur durchgerührt. Das Lösungsmittel wurde dann aus dem Reaktionsgemisch unter vermindertem Druck

abdestilliert. Das erhaltene ölige Material wurde in 50 ml Benzol aufgelöst und die Lösung wurde mit Wasser gewaschen bis die Waschlösung neutral reagierte. Nach dem Trocknen über wasserfreiem Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Es wurde 2 g karamelartiger 4-Formylamino- α -(N-benzyl-N-tert -butylaminomethyl)benzylalkohol erhalten.

Die angenommene Struktur dieser Verbindung wurde durch das kernmagnetische Resonanzspektrum und das Infrarotabsorptionsspektrum vollständig bestätigt.

Referenzbeispiel 8

a) In 200 ml Methanol wurde 16,0 g 4-Benzylloxy-3-formylamino- α -[N-benzyl-N-(1-methyl-2-p-hydroxyphenyläthyl)aminomethyl]benzylalkohol [A] (hergestellt gemäß Referenzbeispiel 5) aufgelöst. Dann wurde zu der Lösung 30 ml 4,8 normale Chlorwasserstoffsäure hinzugefügt. Das Gemisch wurde eine Stunde und 30 Minuten durch Erhitzen unter Rückfluß gehalten. Nach beendeter Umsetzung wurde das Reaktionsprodukt abgekühlt, und es wurde 10 g Kaliumhydroxid und 50 ml Wasser hinzugegeben. Das erhaltene Gemisch wurde eine Stunde durchgerührt. Das Lösungsmittel wurde vom Reaktionsprodukt unter vermindertem Druck abdestilliert. Der erhaltene Rückstand wurde mit Benzol extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Dann wurde dieser unter vermindertem Druck eingeengt. Es wurde 14,5 g kristalliner pulveriger 3-Amino-4-benzylloxy- α -[N-benzyl-N-(1-methyl-2-p-hydroxyphenyläthyl)aminomethyl]benzylalkohol [A] erhalten.

b) In 20 ml Acetanhydrid wurde 4,0 g 3-Amino-4-benzylloxy-

α -[N-benzyl-N-(1-methyl-2-p-hydroxyphenyläthyl)aminomethyl]benzylalkohol [A] (hergestellt nach der vorstehenden Vorschrift) aufgelöst. Das Gemisch wurde auf 65 - 80°C eine Stunde und 30 Minuten erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde unter vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde in einem Gemisch aus 15 ml Methanol und 2,0 g Kaliumhydroxid aufgelöst. Die Lösung wurde eine Stunde bei Raumtemperatur durchgerührt. Dann wurde Methanol unter vermindertem Druck abdestilliert. Der erhaltene Rückstand wurde mit Wasser versetzt und dann mit Benzol extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Danach wurde das Lösungsmittel abdestilliert. Es wurde 3,8 g kristalliner pulveriger 4-Benzoyloxy-3-acetylamino- α -[N-benzyl-N-(1-methyl-2-p-hydroxyphenyläthyl)aminomethyl]benzylalkohol [A] erhalten. Durch Umkristallisation von 2,0 g des so erhaltenen Produktes aus 20 ml Äthanol wurde 1,6 g kristallines reines Produkt mit dem Schmelzpunkt 141 - 143°C erhalten.

Elementaranalyse für $C_{32}H_{36}N_2O_4$:

	C(%)	H(%)	N(%)
Berechnet:	75,55	6,92	5,34
Gefunden:	75,62	7,03	5,21

Referenzbeispiel 9

In 20 ml wasserfreiem Pyridin wurde 2 g 3-Amino-4-benzoyloxy- α -[N-benzyl-N-(1-methyl-2-p-hydroxyphenyläthyl)aminomethyl]benzylalkohol (hergestellt nach dem vorstehenden Referenzbeispiel 8 a) aufgelöst. Die Lösung wurde auf Temperaturen von -20°C bis -30°C abgekühlt. Eine Lösung von 2,28 g Benzoyloxyacetylchlorid in 5 ml Toluol wurde tropfenweise zu der so abgekühlt gehaltenen Lösung unter Durchrühren getropft und die Temperatur des Gemisches wurde

langsam auf Zimmertemperatur gebracht. Nach Durchrühren des Gemisches über Nacht wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Der erhaltene Rückstand wurde mit 50 ml Benzol und 50 ml Wasser vermischt. Die Benzollösung wurde dreimal mit Wasser gewaschen und Benzol wurde aus dem Reaktionsgemisch unter vermindertem Druck abdestilliert, wodurch ein rotes öliges Material erhalten wurde. Das Produkt wurde in 50 ml Äthanol aufgelöst. Dann wurde zu der Lösung 5 ml Wasser und 10 ml 4 normale Natriumhydroxidlösung gegeben und das erhaltene Gemisch wurde zwei Stunden durchgerührt. Dann wurde das pH des Reaktionsgemisches auf 3 durch Zugabe von 1 normaler Chlorwasserstoffsäure eingestellt und eine überschüssige Menge an Natriumcarbonat wurde hinzugefügt. Dann wurde Äthanol unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand wurde mit Benzol extrahiert. Der Extrakt wurde dreimal mit Wasser gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt, wodurch ein gelbes, öliges Material erhalten wurde. Das Produkt wurde dann der Silikagelsäulenchromatographie (65 ml) unterworfen. Das Produkt wurde unter Verwendung eines 9:1 Benzol-Aceton-Gemisches eluiert und das Eluat wurde unter vermindertem Druck eingeeengt. Es wurde 3-Benzyloxyacetyl-amino-4-benzyloxy- α -[N-benzyl-N-(1-methyl-2-p-hydroxyphenyläthyl)aminomethyl]benzylalkohol erhalten.

Kernmagnetisches Resonanzspektrum (CDCl_3):

δ : 1,00 ppm. (d, 3H, $\text{CH}-\text{CH}_3$), 4,08 ppm. (s 2H, $-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CCH}_2\text{O}-$).

Nun wird die Erfindung praktisch durch die folgenden Beispiele erläutert.

Beispiel 1

In 20 ml Äthanol wurde 1,4 g 4-Benzyloxy-3-formylamino-

α -(N-benzyl-N-isopropylaminomethyl)benzylalkohol aufgelöst. Zu der Lösung wurde 0,2 g 10%ige Palladiumkohle hinzugegeben und die katalytische Reduktion wurde bei Normaltemperatur und Normaldruck ausgeführt. Nach dem Verbrauch von 165 ml Wasserstoff wurde die Reaktion abgebrochen. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert. Der gebildete Rückstand wurde in einer kleinen Menge Äthanol aufgelöst. Dann wurde eine Menge Äther zu der Lösung hinzugefügt und die Lösung wurde stehen gelassen, wodurch Kristalle ausgeschieden wurden. Durch Abtrennen der Kristalle durch Filtration wurde 0,7 g 3-Formylamino-4-hydroxy- α -(isopropylaminomethyl)benzylalkohol erhalten.

Wenn 120 mg des vorstehend erhaltenen Produktes zu 2 ml Äthanol-Lösung mit 30 mg Fumarsäure gegeben wurde und das Gemisch stehen gelassen wurde, wurden weiße Kristalle abgeschieden. Die Kristalle wurden durch Filtration abgetrennt. Es wurde 3-Formylamino-4-hydroxy- α -(isopropylaminomethyl)benzylalkohol-1/2fumarat mit einem Schmelzpunkt bei 179-190°C (unter Zersetzung) erhalten.

Elementaranalyse für $C_{14}H_{20}N_2O_5$:

	C(%)	H(%)	N(%)
Berechnet:	56,75	6,80	9,45
Gefunden:	56,71	6,76	9,70

Beispiel 2

In 100 ml Methanol wurde 2,3 g 4-Benzylloxy-3-benzylloxy-acetylamino- α -(N-benzyl-N-isopropylaminomethyl)benzylalkohol aufgelöst. Zu der Lösung wurde 4,3 ml einnormale Chlorwasserstoffsäure in Äthanol gelöst gegeben, dann wurde 0,3 g 10%ige Palladiumkohle zugefügt. Die katalyti-

sche Reduktion wurde bei Normaldruck und bei Normaltemperatur durchgeführt. Wenn 300ml Wasserstoff absorbiert waren, wurde die Reaktion abgebrochen. Danach wurde der Katalysator abfiltriert und dann wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Als Rückstand wurden weiße Kristalle erhalten. Durch Umkristallisieren derselben aus Methanol-n-Hexan wurde 600 mg 4-Hydroxy-3-hydroxyacetyl-amino- α -(isopropylaminomethyl)benzylalkohol-Hydrochlorid mit einem Schmelzpunkt bei 188-190°C erhalten.

Elementaranalyse für $C_{13}H_{20}N_2O_4 \cdot HCl$:

	C(%)	H(%)	N(%)
Berechnet:	51,23	6,95	9,19
Gefunden:	50,79	7,03	9,03

Beispiel 3

In 20 ml Äthanol wurde 1 g 3-Acetyl-amino-4-benzyloxy- α -(N-benzyl-N-isopropylaminomethyl)benzylalkohol aufgelöst. Zu der Lösung wurde 0,2 g 10%ige Palladiumkohle gegeben. Die katalytische Reduktion wurde bei Normaldruck und Normaltemperatur ausgeführt. Nach dem Verbrauch von 115 ml absortiertem Wasserstoff wurde die Reaktion abgebrochen. Dann wurde der Katalysator abfiltriert, und das Reaktionsprodukt wurde unter vermindertem Druck eingeeengt, wodurch ein öliges Material erhalten wurde. Das ölige Material wurde in Äthylacetat aufgelöst und dann wurde eine 3 normale Chlorwasserstoffsäure-Äthanol-Lösung zu der Lösung hinzugegeben, wodurch Kristalle abgeschieden wurden. Das Lösungsmittel wurde durch Dekantieren entfernt und die Kristalle wurden mit Äthylacetat gewaschen und getrocknet. Es wurde 0,5 g kristallines pulveriges 3-Acetyl-amino-4-hydroxy- α -(isopropylaminomethyl)benzylalkohol-Hydrochlorid erhalten.

Elementaranalyse für $C_{13}H_{20}N_2O_3 \cdot HCl$

	C(%)	H(%)	N(%)
Berechnet:	54,07	7,33	9,70
Gefunden:	53,81	7,28	9,63

Beispiel 4

In 20 ml Äthylacetat wurde 1,4 g 4-Benzylloxy-3-äthoxycarbonylamino- α -(N-benzyl-N-isopropylaminomethyl)benzylalkohol aufgelöst. Zu der Lösung wurde 0,2 g 10%ige Palladiumkohle gegeben. Dann wurde die katalytische Reduktion bei Normaltemperatur und Normaldruck durchgeführt. Nach dem Verbrauch von 145 ml absorbiertem Wasserstoff wurde die Umsetzung beendet. Dann wurde der Katalysator abfiltriert und das Reaktionsprodukt wurde unter vermindertem Druck eingeeengt, wodurch ein öliges Material erhalten wurde. Das ölige Material wurde in 2 ml Äthanol und 30 ml Äther gelöst. Dann wurde 3 normale Chlorwasserstoff-Äthanol-Lösung zu der Lösung hinzugegeben, wodurch Kristalle ausfielen. Die Kristalle wurden durch Filtration abgetrennt und aus 1:1 Äthanol-Äther umkristallisiert. Es wurde 0,6 g 3-Äthoxycarbonylamino-4-hydroxy- α -(isopropylaminomethyl)benzylalkohol-Hydrochlorid mit einem Schmelzpunkt bei 178°C erhalten.

Elementaranalyse für $C_{14}H_{22}N_2O_4 \cdot HCl$:

	C(%)	H(%)	N(%)
Berechnet:	52,75	7,27	8,79
Gefunden:	52,75	7,32	8,81

Beispiel 5

In 30 ml Äthanol wurde 2,5 g 4-Benzylloxy-3-formylamino- α -(N-benzyl-N-tert-butylaminomethyl)benzylalkohol aufgelöst. Zu der Lösung wurde 0,2 g 10%ige Palladiumkohle gegeben und die katalytische Reduktion wurde bei Normal-

temperatur und Normaldruck ausgeführt. Nach Absorbierung von 280 ml Wasserstoff wurde die Umsetzung beendet. Nach Abfiltrieren des Katalysators wurde das Reaktionsprodukt unter vermindertem Druck eingeengt. Es wurde 1,3 g kristalliner pulveriger 3-Formylamino-4-hydroxy- α -(tert-butylaminomethyl)benzylalkohol erhalten. 1,2 g des erhaltenen Produktes wurde zu 15 ml Äthanol, der darin aufgelöst 0,3 g Fumarsäure enthielt, hinzugegeben, und das Gemisch wurde über Nacht bei -4°C stehen gelassen, wodurch sich weiße Kristalle abschieden. Durch Abtrennen der Kristalle durch Filtration wurde 1,14 g 3-Formylamino-4-hydroxy- α -(tert-butylaminomethyl)benzylalkohol-1/2-fumarat mit einem Schmelzpunkt bei $195-196^{\circ}\text{C}$ erhalten.

Elementaranalyse für $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5$:

	C(%)	H(%)	N(%)
Berechnet:	58,05	7,15	9,03
Gefunden:	58,03	7,21	8,94

Beispiel 6

In 15 ml Äthanol wurde 1 g 3-Acetylamino-4-benzyloxy- α -(N-benzyl-N-isopropylamino)acetophenon aufgelöst. Zu der Lösung wurde 0,2 g 10%ige Palladiumkohle hinzugefügt. Dann wurde die katalytische Reduktion bei Normaltemperatur und bei Normaldruck durchgeführt. Nach Absorbieren von 168 ml Wasserstoff wurde die Umsetzung beendet. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Reaktionsprodukt wurde unter vermindertem Druck eingeengt. Es wurde 0,45 g rohes 3-Acetylamino-4-hydroxy- α -(isopropylaminomethyl)benzylalkohol erhalten. Wenn 250 mg des erhaltenen Produktes zu 5 ml Äthanol, der 60 mg Fumarsäure in gelöster Form enthielt, gegeben wurde, wurden Kristalle⁺ gebildet. Nach Abtrennung der Kristalle durch Filtration wurden 150 mg 3-Acetylamino-4-hydroxy- α -(isopropylaminomethyl)-⁺nach dem Stehenlassen

benzylalkohol-1/2Fumarat mit dem Schmelzpunkt bei 189-192°C erhalten.

Elementaranalyse für $C_{15}H_{22}N_2O_5$:

	C(%)	H(%)	N(%)
Berechnet:	58,05	7,15	9,03
Gefunden:	57,72	7,26	8,93

Beispiel 7

In 10 ml Methanol wurde 0,7 g 4-Benzyloxy-3-formylamino- α -(N-isopropyl-N-benzylamino)acetophenon aufgelöst. Dann wurde 0,2 g 10%ige Palladiumkohle zu der Lösung gegeben und die katalytische Reduktion wurde bei Normaltemperatur und Normaldruck ausgeführt. Sobald 120 ml Wasserstoff absorbiert worden waren, wurde die Reaktion beendet. Der Katalysator wurde abfiltriert. Das Reaktionsprodukt wurde eingeeengt. Es wurde 0,3 g rohes 3-Formylamino-4-hydroxy- α -(N-isopropylaminomethyl)benzylalkohol erhalten. 240 mg des Produktes wurden in 3 ml Äthanol aufgelöst und dann wurde 60 mg Fumarsäure zu der Lösung zugefügt. Das Gemisch wurde bei Raumtemperatur stehen gelassen, wodurch Kristalle zur Abscheidung gebracht wurden. Diese wurden abfiltriert. Es wurde 75 mg 3-Formylamino-4-hydroxy- α -(isopropylaminomethyl)benzylalkohol-1/2fumarat mit dem Schmelzpunkt bei 179-181°C erhalten.

Das Produkt besaß das gleiche Infrarotabsorptionsspektrum wie das nach Beispiel 1 erhaltene Produkt.

Beispiel 8

In 20 ml Äthanol wurde 1 g 4-Benzyloxy-3-formylamino- α -(N-benzyl-N-tert -butylamino)acetophenon aufgelöst. Zu der Lösung wurde 0,2 g 10%ige Palladiumkohle hinzugefügt und die katalytische Reduktion wurde bei Normaltemperatur und bei Normaldruck durchgeführt. Sobald 165 ml Wasser-

stoff absorbiert vorlagen, wurde die Umsetzung beendet. Nach Abfiltrieren des Katalysators wurde das Reaktionsprodukt eingeengt. Es wurde 0,5 g rohes 3-Formylamino-4-hydroxy- α -(tert -butylaminomethyl)benzylalkohol erhalten. 250 mg des Produktes wurde zu 5 ml Äthanol, der 60 mg Fumarsäure gelöst enthielt, gegeben und dann wurde das Gemisch bei Raumtemperatur stehen gelassen, wodurch Kristalle abgeschieden wurden. Diese wurden durch Filtration abgetrennt. Es wurde 100 mg 3-Formylamino-4-hydroxy- α -(tert -butylaminomethyl)benzylalkohol-1/2fumarat mit dem Schmelzpunkt bei 195-196°C erhalten. Das Produkt besaß das gleiche Infrarotabsorptionsspektrum wie die nach Beispiel 5 hergestellte Verbindung.

Beispiel 9

In 10 ml Äthanol wurde 0,45 g 3-Formylamino-4-hydroxy- α -(N-benzyl-N-isopropylaminomethyl)benzylalkohol aufgelöst. Dann wurde zu der Lösung 0,1 g 10%ige Palladiumkohle zugefügt. Die katalytische Reduktion wurde bei Normaltemperatur und Normaldruck ausgeführt. Sobald 36 ml Wasserstoff absorbiert vorlagen, wurde die Umsetzung beendet. Nach Abfiltrieren des Katalysators, wurde das Reaktionsprodukt unter vermindertem Druck eingeengt. Es wurde 0,32 g weißer kristalliner pulvriger 3-Formylamino-4-hydroxy- α -(isopropylaminomethyl)benzylalkohol erhalten. 240 mg des Produktes wurden in 3 ml Äthanol aufgelöst und 60 mg Fumarsäure wurde zugefügt. Das Gemisch wurde zur Kristallabscheidung bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Es wurden 250 mg weißes kristallines 3-Formylamino-4-hydroxy- α -(isopropylaminomethyl)benzylalkohol-1/2fumarat erhalten.

Das Produkt besaß das gleiche Infrarotabsorptionsspektrum wie das, welches für die Verbindung gemäß Beispiel 1 erhalten wurde.

Beispiel 10

In 10 ml Äthanol wurde 0,9 g 3-Formylamino-4-hydroxy- α -(N-benzyl-N-tert-butylaminomethyl)benzylalkohol aufgelöst. Zu der Lösung wurde 0,1 g 10%ige Palladiumkohle gegeben. Dann wurde die katalytische Reduktion bei Normaltemperatur und Normaldruck durchgeführt. Nachdem 65 ml Wasserstoff absorbiert worden waren, wurde die Umsetzung beendet. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Reaktionsprodukt wurde unter vermindertem Druck eingeengt. Es wurde 0,65 g weißer kristalliner pulveriger 3-Formylamino-4-hydroxy- α -(tert-butylaminomethyl)benzylalkohol erhalten. 500 mg des Produktes wurde in 5 ml Äthanol aufgelöst und dann wurde zu der Lösung 120 mg Fumarsäure gegeben. Das Gemisch wurde bei Zimmertemperatur stehen gelassen, bis sich Kristalle abgeschieden hatten. Diese wurden abfiltriert. Es wurde 520 mg 3-Formylamino-4-hydroxy- α -(tert-butylaminomethyl)benzylalkohol-1/2-fumarat erhalten.

Das Produkt zeigte das gleiche Infrarotabsorptionsspektrum, wie das nach Beispiel 5 hergestellte Produkt.

Beispiel 11

In 20 ml Äthanol wurde 1,1 g 4-Benzoyloxy-3-formylamino- α -[N-benzyl-N-(1-methyl-2-p-hydroxyphenyläthyl)aminomethyl]benzylalkohol [A] (hergestellt nach Referenzbeispiel 5) suspendiert. Dann wurde zu der Suspension 0,1 g 10%ige Palladiumkohle gefügt und die katalytische Reduktion wurde bei Normaltemperatur und Normaldruck durchgeführt bis 105 ml Wasserstoff absorbiert worden waren. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat wurde unter vermindertem Druck eingeengt. Es wurde 0,7 g weißer kristalliner pulveriger 3-Formylamino-4-hydroxy- α -[N-(1-methyl-2-p-hydroxyphenyläthyl)aminomethyl]benzylalkohol [A] erhalten.

0,34 g des vorstehend hergestellten Produktes wurde in 95%igem Äthanol zusammen mit 0,06 g Fumarsäure aufgelöst und die Lösung wurde zur Kristallbildung stehen gelassen. Die Kristalle wurden abgetrennt. Es wurde 0,33 g 3-Formylamino-4-hydroxy- α -[N-(1-methyl-2-p-hydroxyphenyläthyl)-aminomethyl]benzylalkohol [A] -1/2fumarat mit dem Schmelzpunkt bei 151,8-153°C erhalten.

Elementaranalyse für $C_{20}H_{24}N_2O_6$:

	C(%)	H(%)	N(%)
Berechnet:	61,85	6,23	7,21
Gefunden:	61,52	6,31	7,31

Beispiel 12

In 10 ml Äthanol wurde 1,0 g 4-Benzylloxy-3-formylamino- α -[N-benzyl-N-(1-methyl-2-p-hydroxyphenyläthyl)aminomethyl]benzylalkohol [B] (hergestellt nach Referenzbeispiel 5) aufgelöst. Dann wurde zu der Lösung 0,1 g 10%ige Palladiumkohle hinzugefügt. Die katalytische Reduktion wurde bei Normaltemperatur und Normaldruck durchgeführt bis 95 ml Wasserstoff absorbiert worden waren. Dann wurde der Katalysator abfiltriert und das Reaktionsprodukt wurde unter vermindertem Druck eingeeengt. Es wurde 0,65 g schwach bräunlicher pulvriger 3-Formylamino-4-hydroxy- α -[N-(1-methyl-2-p-hydroxyphenyläthyl)-aminomethyl]benzylalkohol [B] erhalten.

0,34 g des vorstehend erhaltenen Produktes wurde in 95%igem Äthanol zusammen mit 0,06 g Fumarsäure aufgelöst. Dann wurde die Lösung zwecks Kristallisation stehen gelassen. Die gebildeten Kristalle wurden abgetrennt. Es wurde 0,3 g 3-Formylamino-4-hydroxy- α -[N-(1-methyl-2-p-hydroxyphenyläthyl)aminomethyl]benzylalkohol [B] -1/2fumarat mit dem Schmelzpunkt bei 154,1-155°C erhalten.

Elementaranalyse für $C_{20}H_{24}N_2O_6$:

	C(%)	H(%)	N(%)
Berechnet:	61,85	6,23	7,21
Gefunden:	61,73	6,27	7,19

Beispiel 13

In 20 ml Äthanol wurde 1,5 g 4-Benzoyloxy-3-formylamino- α -[N-benzyl-N-(1-methyl-3-cyclohexylpropyl)aminomethyl]-benzylalkohol aufgelöst. Zu der Lösung wurde 0,2 g 10%ige Palladiumkohle gegeben und die katalytische Reduktion wurde bei Normaltemperatur und bei Normaldruck durchgeführt bis 140 ml Wasserstoff absorbiert waren. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators wurde das Reaktionsprodukt unter vermindertem Druck eingeengt. Es wurde 0,9 g weißer kristalliner pulveriger 3-Formylamino-4-hydroxy- α -[N-(1-methyl-3-cyclohexylpropyl)aminomethyl]benzylalkohol erhalten.

470 mg des vorstehend erhaltenen Produktes wurden in 7 ml 0,2 normaler Essigsäure, in Äthanol gelöst, aufgelöst. Die Lösung wurde auf 2-3 ml eingeengt. Es wurde Äther zugefügt und das Gemisch wurde zur Kristallbildung stehen gelassen. Die gebildeten weißen Kristalle wurden abfiltriert. Es wurde 0,5 g 3-Formylamino-4-hydroxy- α -[N-(1-methyl-3-cyclohexylpropyl)aminomethyl]benzylalkoholacetat mit dem Schmelzpunkt bei 138-140°C erhalten.

Elementaranalyse für $C_{21}H_{34}N_2O_5$:

	C(%)	H(%)	N(%)
Berechnet:	63,94	8,69	7,10
Gefunden:	64,31	8,92	7,46

Beispiel 14

In 30 ml Äthanol wurde 2,7 g 4-Benzoyloxy-3-methylamino- α -(N-benzyl-N-tert -butylaminomethyl)benzylalkohol (her-

309833/1172

gestellt nach Referenzbeispiel 6 f) aufgelöst. Zu der Lösung wurde 0,3 g 10%ige Palladiumkohle hinzugefügt und die katalytische Reduktion wurde bei Normaldruck und Normaltemperatur durchgeführt bis 310 ml Wasserstoff absorbiert worden war. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators wurde das Reaktionsprodukt unter vermindertem Druck eingeengt. Es wurde 1,3 g pulvriger 4-Hydroxy-3-methylamino- α -(tert -butylaminomethyl)benzylalkohol erhalten. Wenn Äthanol zu dem Produkt zugefügt wurde, wurden weiße Kristalle gebildet. Nach Umkristallisation aus Äthanol hatte das Produkt den Schmelzpunkt bei 173°C.

Elementaranalyse für $C_{13}H_{22}N_2O_2$:

	C(%)	H(%)	N(%)
Berechnet:	65,52	9,30	11,75
Gefunden:	65,43	9,57	11,52

Beispiel 15

In 20 ml Äthanol wurde 1,4 g 4-Benzylloxy-3-(N-methyl-N-formylamino)- α -(N-benzyl-N-tert -butylaminomethyl)benzylalkohol (hergestellt nach Referenzbeispiel 6 g) aufgelöst. Zu der Lösung wurde 0,1 g 10%ige Palladiumkohle zugegeben und die katalytische Reduktion wurde solange durchgeführt bis 150 ml Wasserstoff absorbiert worden waren. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Reaktionsprodukt wurde unter vermindertem Druck eingeengt. Es wurde 0,8 g weißer kristalliner pulvriger 4-Hydroxy-3-(N-methyl-N-formylamino)- α -tert -butylaminomethylbenzylalkohol erhalten. 360 mg des Produktes wurden in 6 ml Äthanol zusammen mit 85 mg Fumarsäure aufgelöst und die Lösung wurde zur Kristallabscheidung stehen gelassen. Die abgeschiedenen weißen Kristalle wurden durch Filtration abgetrennt. Es wurden 390 mg 4-Hydroxy-3-(N-methyl-N-formylamino)- α -tert -butylaminomethylbenzylalkohol-1/2-fumarat mit dem Schmelzpunkt bei 188°C erhalten.

309833/1172

Elementaranalyse für $C_{16}H_{24}N_2O_5$:

	C(%)	H(%)	N(%)
Berechnet:	59,24	7,46	8,64
Gefunden:	59,16	7,47	8,34

Beispiel 16

In 100 ml wasserfreiem Methanol wurde 1,8 g 4-Formylamino- α -(N-benzyl-N-tert -butylaminomethyl)benzylalkohol aufgelöst. Dann wurde zu der Lösung 100 mg 10%ige Palladiumkohle bei Normaltemperatur und bei Normaldruck ausgeführt bis die Absorption des Wasserstoffs vollständig beendet war. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck von dem Reaktionsprodukt abdestilliert. Es wurde 1,46 g karamelartiges Material erhalten. Das Produkt wurde in 20 ml Äthanol aufgelöst und dann wurde 358 mg Fumarsäure dazugegeben. Das Gemisch wurde bei 4°C stehen gelassen, wodurch nadelförmige Kristalle abgeschieden wurden und dann durch Filtration abgetrennt wurden. Es wurde 950 mg 4-Formylamino- α -(N-tert -butylaminomethyl)benzylalkohol-1/2fumarat mit einem Schmelzpunkt bei 125 - 127°C erhalten. (weiße Kristalle)

Elementaranalyse für $C_{15}H_{22}N_2O_4$:

	C(%)	H(%)	N(%)
Berechnet:	61,21	7,53	9,52
Gefunden:	60,93	7,70	9,23

Beispiel 17

In 15 ml Äthanol wurde 1,1 g 3-Formylamino- α -(N-benzyl-N-tert -butylaminomethyl)benzylalkohol aufgelöst. Zu der Lösung wurde 0,1 g 10%ige Palladiumkohle hinzugefügt und die katalytische Reduktion wurde bei Normaltemperatur und Normaldruck durchgeführt bis 76 ml Wasserstoff absorbiert worden war. Nach dem Abfiltrieren des Katalysa-

tors wurde das Reaktionsprodukt unter vermindertem Druck eingeeengt. Es wurde 750 mg weißes kristallines Pulver erhalten.

Danach wurde 470 mg des vorstehend hergestellten Produktes und 116 mg Fumarsäure in 3 ml Äthanol aufgelöst. Dann wurde die Lösung mit Äther bis zur leichten Trübung versetzt und das Gemisch wurde zur Kristallabscheidung stehen gelassen. Die gebildeten weißen Kristalle wurden durch Filtration abgetrennt. Es wurde 530 mg 3-Formyl-amino- α -(N-tert -butylaminomethyl)benzylalkohol-1/2fumarat mit dem Schmelzpunkt bei 182°C erhalten.

Elementaranalyse für $C_{15}H_{22}N_2O_4$:

	C(%)	H(%)	N(%)
Berechnet:	61,21	7,53	9,52
Gefunden:	61,16	7,76	9,44

Referenzbeispiel 10

In 30 ml wasserfreiem Pyridin wurde 4 g 3-Amino-4-benzyl-oxy- α -[N-benzyl-N-(1-methyl-2-p-hydroxyphenyläthyl)aminomethyl] benzylalkohol-Hydrochlorid und 3,5 g N-Acetyl- β -alanin aufgelöst. Dann wurde zu der Lösung 5,5 g Dicyclohexylcarbodiimid unter Eiskühlung hinzugegeben, Das Gemisch wurde über Nacht durchgerührt. Nach Abfiltrieren der abgeschiedenen Niederschläge wurde das Reaktionsgemisch unter vermindertem Druck eingeeengt und der Rückstand wurde in 30 ml Methanol aufgelöst. Dann wurde zu der Lösung 10 ml 4normale Natriumhydroxidlösung hinzugegeben und das Gemisch wurde 3 Stunden durchgerührt. Dann wurde 1 normale Chlorwasserstoffsäure zur Einstellung auf pH 3 hinzugefügt und dann wurde überschüssiges Natriumcarbonat hinzugegeben. Das erhaltene Gemisch wurde 30 Minuten durchgerührt. Das Reaktionsprodukt wurde unter vermindertem Druck eingeeengt und der Rückstand wurde dann

309833/1172

mit 50 ml Chloroform extrahiert. Der Extrakt wurde dreimal mit Wasser gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und dann wurde er unter vermindertem Druck eingeeengt. Es wurde 4 g gelbes öliges Material erhalten. Das erhaltene Material wurde der Silikagelsäulenchromatographie (75 ml) und einer weiteren Silikagelsäulenchromatographie (35 ml) unterworfen. Es wurde 800 mg reines karamelartiges 3-(N-Acetyl-β-alanyl)amino-4-benzyl-oxy-α-[N-benzyl-N-(1-methyl-2-p-hydroxyphenyläthyl)aminomethyl] benzylalkohol erhalten. Bei den vorstehenden Chromatographiereinigungsbehandlungen wurde 4:2:1 Äthylacetat-Benzol-Methanol als Entwicklungslösemittel verwendet.

Elementaranalyse für $C_{36}H_{41}N_3O_5$:

	C(%)	H(%)	N(%)
Berechnet:	72,58	6,94	7,05
Gefunden:	72,44	6,98	6,86

Referenzbeispiel 11

- a) Ein Gemisch, bestehend aus 4,1 g 4-Benzyl-oxy-3-nitro-α-brom-acetophenon, 6,6 g N-Benzyl-N-(1-methyl-2-p-acetylaminophenyläthyl)amin und 41 ml Methyläthylketon wurde auf 65-80°C für eine Stunde erhitzt. Nach dem Abkühlen des Reaktionsgemisches wurden die gebildeten Kristalle abfiltriert und das Filtrat wurde unter vermindertem Druck eingeeengt. Der sogebildete Rückstand wurde in 40 ml Äthanol bei Temperaturen unter 50°C aufgelöst und die Lösung wurde zur Auskristallisation bei Raumtemperatur stehen gelassen. Die Kristalle wurden durch Filtration abgetrennt. Es wurden 3,7 g 4-Benzyl-oxy-3-nitro-α-[N-benzyl-N-(1-methyl-2-p-acetylaminophenyläthyl)amino]acetophenon erhalten.

- b) In 30 ml Methanol wurde 2,7 g 4-Benzyl-3-nitro- α -[N-benzyl-N-(1-methyl-2-p-acetylaminophenyläthyl)-amino]acetophenon suspendiert. Dann wurde zu der Suspension 0,6 g Natriumborhydrid unter Eiskühlung hinzugefügt und das Gemisch wurde 1 Stunde durchgerührt. Dann wurde Wasser zu dem Reaktionsgemisch gegeben und Methanol wurde unter vermindertem Druck daraus abdestilliert und das Produkt wurde mit Benzol extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und dann unter vermindertem Druck eingeeengt. Es wurde 2,6 g gelblicher pulveriger 4-Benzyl-3-nitro- α -[N-benzyl-N-(1-methyl-2-p-acetylaminophenyläthyl)aminomethyl]benzylalkohol erhalten.
- c) In 20 ml Methanol wurde 1,3 g 4-Benzyl-3-nitro- α -[N-benzyl-N-(1-methyl-2-p-acetylaminophenyläthyl)aminomethyl]benzylalkohol aufgelöst. Dann wurde zu der Lösung 0,7 g Eisenpulver, 0,6 ml 4,8 normale Chlorwasserstoffsäure und 3 ml Wasser hinzugefügt und der Ansatz wurde durch Erhitzen 2 Stunden und 30 Minuten unter Rückfluß gehalten. Nach dem Abfiltrieren der unlöslichen Anteile von dem Reaktionsgemisch wurde 0,8 g Natriumcarbonat zu dem Gemisch hinzugefügt und es wurde der Ansatz 2 Stunden durchgerührt. Zu dem erhaltenen Reaktionsgemisch wurde Wasser hinzugefügt, Methanol wurde unter vermindertem Druck abdestilliert und dann wurde mit Benzol extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Es wurde 1,1 g kristalliner pulveriger 3-Amino-4-benzyl- α -[N-benzyl-N-(1-methyl-2-p-acetylaminophenyläthyl)aminomethyl]benzylalkohol erhalten.
- d) In 6 ml 5:3 Essigsäureanhydrid-Ameisensäure-Gemisch

wurde 1,0 g 3-Amino-4-benzyloxy- α -[N-benzyl-N-(1-methyl-2-p-acetylaminophenyläthyl)aminomethyl]benzylalkohol aufgelöst und über Nacht stehen gelassen. Das Reaktionsgemisch wurde nach dem Stehenlassen dann unter vermindertem Druck eingeengt. Der Rückstand wurde in einem Gemisch aus 10 ml Methanol und 2 ml Wasser aufgelöst und zu der Lösung wurde 0,5 g Kaliumhydroxid hinzugegeben. Das Gemisch wurde eine Stunde bei Raumtemperatur durchgerührt. Dann wurde Methanol aus dem Reaktionsgemisch unter vermindertem Druck abdestilliert, der Rückstand wurde mit Wasser vermischt und dann wurde er mit Benzol extrahiert. Danach wurde der Extrakt mit Wasser gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde daraus abdestilliert und es wurde 0,9 g kristallines pulveriges 4-Benzyloxy-3-formylamino- α -[N-benzyl-N-(1-methyl-2-p-acetylaminophenyläthyl)aminomethyl]benzylalkohol erhalten.

Kernmagnetisches Resonanzspektrum (CDCl_3)

δ : 2,04 ppm (s, 3H, H der Methylgruppe von der p-Acetylaminogruppe), 8,38 ppm (s, 1H, H der Formylgruppe), 4,4 ppm (m, 1H, H von der Methingruppe zur Hydroxylgruppe gehörig).

In den folgenden Referenzbeispielen wurde das gleiche vorstehend angegebene Verfahren wiederholt, jedoch unter Verwendung von verschiedenen Ausgangsmaterialien.

A.) Unter Verwendung von 2,7 g 4-Benzyloxy-3-nitro- α -bromacetophenon und 4,8 g N-Benzyl-N-(1-methyl-2-{3,4,5-trimethoxyphenyl}-äthyl)amin als Ausgangsmaterialien wurde 1,2 g kristalliner pulveriger 4-Benzyloxy-3-formylamino- α -[N-benzyl-N-(1-methyl-2-{3,4,5-trimethoxyphenyl}-äthyl)aminomethyl]benzylalkohol

erhalten.

Kernmagnetisches Resonanzspektrum (CDCl_3):

δ : 3,6 ppm., 3,7 ppm. (9H, H von der Methylgruppe von der 3,4,5-Trimethoxygruppe), 8,36 ppm. (s, 1H, H der Formylgruppe), 4,46 ppm. (m, 1H, H der Methingruppe zugehörig zu der Hydroxylgruppe).

- B.) Durch Verwendung von 10,4 g 4-Benzylloxy-3-nitro- α -bromacetophenon und 15,2 g N-Benzyl-N-(1-methyl-3-p-hydroxyphenylpropyl) amin als Ausgangsmaterialien wurde 5,9 g 4-Benzylloxy-3-formylamino- α -[N-benzyl-N-(1-methyl-3-p-hydroxyphenylpropyl)aminomethyl]benzylalkohol erhalten.

Kernmagnetisches Resonanzspektrum (CDCl_3):

δ : 1,76 ppm. (m, 2H, H der Methylengruppe in der 2-Position der 3-p-Hydroxyphenylpropylgruppe), 8,38 (s, 1H, H der Formylgruppe), 4,56 ppm (m, 1H, H der Methingruppe zugehörig zu der Hydroxylgruppe).

- C.) Durch Verwendung von 6,75 g 4-Benzylloxy-3-nitro- α -bromacetophenon und 9,2 g N-Benzyl-N-p-tolylisopropylamin als Ausgangsmaterialien wurde 3,7 g 3-Formylamino-4-benzylloxy- α -[N-benzyl-N-(1-methyl-2-p-tolyläthyl)aminomethyl]benzylalkohol erhalten.

Kernmagnetisches Resonanzspektrum (CDCl_3):

δ : 2,30 ppm. (s, 3H, -CH_3), 5,02 ppm. (s, 2H, $\text{-OCH}_2\text{-}$).

- D.) Durch Verwendung von 7,55 g 4-Benzylloxy-3-nitro- α -bromacetophenon und 11,6 g N-Benzyl-N-(1-äthyl-2-p-methoxyphenyläthyl)amin als Ausgangsmaterialien wurde 1,5 g 3-Formylamino-4-benzylloxy- α -[N-benzyl-N-(1-äthyl-2-p-methoxyphenyläthyl)aminomethyl]benzylalkohol erhalten.

Elementaranalyse für $C_{26}H_{30}N_2O_4$:

	C(%)	H(%)	N(%)
Berechnet:	75,81	7,11	5,20
Gefunden:	75,67	7,25	5,37

Referenzbeispiel 12

- a) Ein Gemisch aus 9,4 g 4-Benzylloxy-3-nitro- α -bromacetophenon und 13,7 g N-Benzyl-N-(1-methyl-2-p-methoxyphenyläthyl)amin wurde zusammen mit 50 ml Methyläthylketon auf 70-80°C eine Stunde erhitzt. Nach dem Abkühlen der Lösung und Abfiltrieren der gebildeten Niederschläge wurde das Filtrat unter vermindertem Druck eingeeengt. Zu dem Rückstand wurde Äthanol gegeben, wodurch Kristalle zur Abscheidung gebracht wurden. Die Kristalle wurden durch Filtration abgetrennt und aus Äthanol umkristallisiert. Es wurde 12,8 g 4-Benzylloxy-3-nitro- α -[N-benzyl-N-(1-methyl-2-p-methoxyphenyläthyl)amino]acetophenon mit dem Schmelzpunkt bei 100-102°C erhalten.
- b) In 200 ml Äthanol wurde 12,8 g 4-Benzylloxy-3-nitro- α -[N-benzyl-N-(1-methyl-2-p-methoxyphenyläthyl)amino]acetophenon suspendiert. Zu der Suspension wurde 1,8 g Natriumborhydrid hinzugefügt und das Gemisch wurde über Nacht durchgerührt. Dann wurde Äthanol von dem Reaktionsprodukt abdestilliert und zu dem Rückstand wurde Wasser zugegeben. Danach wurde das Produkt mit Benzol extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Der Extrakt wurde unter vermindertem Druck eingeeengt. Es wurde 10,7 g gelber öliges 4-Benzylloxy-3-nitro- α -[N-benzyl-N-(1-methyl-2-p-methoxyphenyläthyl)amino]benzylalkohol erhalten.

- c) In 70 ml Methanol wurde 10,7 g 4-Benzylloxy-3-nitro- α -[N-benzyl-N-(1-methyl-2-p-methoxyphenyläthyl)aminomethyl]benzylalkohol aufgelöst. Dann wurde zu der Lösung 15 ml 2,2 normale Chlorwasserstoffsäurelösung, 10 ml Wasser und 5,4 g Eisenpulver zugegeben. Das Gemisch wurde eine Stunde durch Erhitzen unter Rückfluß gehalten. Nach dem Abfiltrieren der unlöslichen Anteile von dem Reaktionsgemisch wurde das Filtrat unter vermindertem Druck eingeengt und dann wurde mit 50 ml Benzol, 10 ml Wasser und 10 g Natriumcarbonat versetzt und danach wurde mit Benzol extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Der Extrakt wurde unter vermindertem Druck eingeengt. Es wurde 8,8 g gelber karamelartiger 3-Amino-4-benzylloxy- α -[N-benzyl-N-(1-methyl-2-p-methoxyphenyläthyl)aminomethyl]benzylalkohol erhalten.
- d) In 20 ml 5:3 Acetanhydrid-Ameisensäure-Gemisch wurde 5,5 g 3-Amino-4-benzylloxy- α -[N-benzyl-N-(1-methyl-2-p-methoxyphenyläthyl)aminomethyl]benzylalkohol aufgelöst und dann wurde die Lösung über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen. Die Lösung wurde unter vermindertem Druck eingeengt. Der Rückstand wurde mit 50ml Methanol, 3 ml Wasser und 3,5 g Natriumcarbonat vermischt und das Gemisch wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur durchgerührt. Dann wurde Methanol von dem Reaktionsprodukt unter vermindertem Druck abdestilliert und der gebildete Rückstand wurde mit Benzol extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und dann wurde das Lösungsmittel abdestilliert. Es wurde 5,1 g kristalliner pulvriger 4-Benzylloxy-3-formylamino- α -[N-benzyl-N-(1-methyl-2-p-methoxyphenyläthyl)aminomethyl]benzylalkohol erhalten. Dann wurde 4,9 g des Produktes in

309833/1172

20 ml Methanol aufgelöst und es wurde zu der Lösung 1 g Fumarsäure hinzugegeben. Das Gemisch wurde unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde in 80 ml Äthylacetat gelöst und die Lösung wurde über Nacht zwecks Auskristallisation stehen gelassen. Die gebildeten Kristalle wurden abfiltriert und aus Isopropanol umkristallisiert. Es wurde 3,2 g weißes kristallines 4-Benzyloxy-3-formylamino- α -[N-benzyl-N-(1-methyl-2-p-methoxyphenyläthyl)aminomethyl]benzylalkohol-1-fumarat mit dem Schmelzpunkt bei 173°C erhalten.

In 30 ml 90%igem Methanol wurde 3 g des vorstehend hergestellten Produktes suspendiert und dann wurde zu der Suspension 1,5 g Natriumcarbonat hinzugefügt und es wurde 30 Minuten durchgerührt. Das Gemisch wurde unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde mit 10 ml Wasser vermischt und mit 30 ml Benzol extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen und wurde über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Dann wurde der Extrakt unter vermindertem Druck eingeeengt. Es wurde 2,3 g eines weißen Pulvers erhalten.

Kernmagnetisches Resonanzspektrum (CDCl₃):

δ : 4,52 ppm. (m, 1H, CH zu der Hydroxylgruppe zugehörig), 3,48 ppm., 3,87 ppm. (AB Type Quartett, 2H, CH₂ zum N zugehörig).

Dieses Produkt wird als 4-Benzyloxy-3-formylamino- α -[N-benzyl-N-(1-methyl-2-p-methoxyphenyl)aminomethyl]benzylalkohol [A] bezeichnet.

Weiterhin wurde von der Mutterlauge das Lösungsmittel abdestilliert, die nach der Abtrennung der Kristalle aus 4-Benzyloxy-3-formylamino- α -[N-benzyl-N-(1-methyl-2-p-methoxyphenyläthyl)aminomethyl]benzylalkohol-1-

309833/1172

fumarat [A] in der vorstehenden Stufe erhalten worden war. Der Rückstand wurde in 30 ml Methanol aufgelöst. Dann wurde zu der Lösung 3 ml Wasser und 1,5 g Natriumcarbonat hinzugegeben und das Gemisch wurde 30 Minuten durchgerührt. Dann wurde der Ansatz unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde mit 10 ml Wasser gemischt und wurde mit Benzol extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Dann wurde das Lösungsmittel abdestilliert. Es wurde 2,3 g schwach bräunlicher pulveriger 4-Benzoyloxy-3-formylamino- α -[N-benzyl-N-(1-methyl-2-p-methoxyphenyläthyl)aminomethyl]benzylalkohol erhalten. Das Produkt wurde der Silikagelsäulenchromatographie unter Verwendung von 10:1 Benzol:Äthylacetat als Eluiermittel unterworfen, welches unter vermindertem Druck eingeeengt wurde. Es wurde ein weißes Pulver erhalten.

Kernmagnetisches Resonanzspektrum (CDCl_3):

δ : 4,40 ppm. (m, 1H, CH zur Hydroxylgruppe gehörig),

3,73 ppm. (s, 2H, CH_2 zum N gehörig).

Dieses wird als 4-Benzoyloxy-3-formylamino- α -[N-benzyl-N-(1-methyl-2-p-methoxyphenyl)aminomethyl]benzylalkohol [B] bezeichnet.

Referenzbeispiel 13

- a) Ein Gemisch aus 2,7 g 4-Benzoyloxy-3-acetylamino- α -brom-acetophenon und 4,0 g Benzyl-N-(1-methyl-2-p-hydroxyphenyläthyl)amin wurde zusammen mit 80 ml Methyläthylketon bei Raumtemperatur 4 Stunden durchgerührt. Nach Abfiltrieren der gebildeten Niederschläge wurde das Filtrat unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde der Silikagelsäulenchromatographie unterworfen. Das Produkt wurde dann unter Verwendung von 10:2 Benzol-Äthylacetat-Gemisch als Eluiermittel abgetrennt. Es wurde 2,2 g gelbliches kristallines pulver-

riges 4-Benzyloxy-3-acetylamino- α -[N-benzyl-N-(1-methyl-2-p-hydroxyphenyläthyl)amino]acetophenon erhalten.

- b) In 18 ml Äthanol wurde 0,9 g 4-Benzyloxy-3-acetylamino- α -[N-benzyl-N-(1-methyl-2-p-hydroxyphenyläthyl)amino]acetophenon aufgelöst. Dann wurde zu der Lösung 0,1 g 10%ige Palladiumkohle hinzugegeben. Danach wurde die katalytische Reduktion bei Normaltemperatur und bei Normaldruck ausgeführt bis 78 ml Wasserstoff absorbiert worden waren. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators wurde das Filtrat unter vermindertem Druck eingeeengt. Der erhaltene Rückstand wurde der Silikagelsäulenchromatographie unterworfen. Aus dem Eluat wurde unter Verwendung von 4:2:1 Äthylacetat-Benzol-Methanol-Gemisch 0,5 g gelbliches kristallines pulveriges 3-Acetyl-amino-4-hydroxy- α -[N-(1-methyl-2-p-hydroxyphenyläthyl)amino]acetophenon erhalten.

Kernmagnetisches Resonanzspektrum (D_6 -DMSO):

δ : 2,12 ppm. (s, 3H, H an der Methylgruppe der 3-Acetylaminogruppe), 0,98 ppm. (d, 3H, H an der 1-Methylgruppe), 4,10 ppm. (2H, H an der Methylengruppe zwischen Carbonylgruppe und Aminogruppe).

Beispiel 17

In 12 ml Äthanol wurde 1,2 g 4-Benzyloxy-3-acetylamino- α -[N-benzyl-N-(1-methyl-2-p-hydroxyphenyläthyl)aminomethyl]-benzylalkohol (hergestellt nach Referenzbeispiel 8) aufgelöst. Dann wurde zu der Lösung 0,2 g 10%ige Palladiumkohle hinzugegeben. Danach wurde die katalytische Reduktion bei Normaltemperatur und Normaldruck ausgeführt bis 110 ml Wasserstoff absorbiert worden waren. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators wurde das Filtrat unter vermindertem Druck eingeeengt. Es wurde 0,75 g kristalli-

309833/1172

nes pulveriges 3-Acetylamino-4-hydroxy- α -[N-(1-methyl-2-p-hydroxyphenyläthyl)aminomethyl]benzylalkohol erhalten.

Elementaranalyse für $C_{19}H_{24}N_2O_4$:

	C(%)	H(%)	N(%)
Berechnet:	66,26	7,02	8,13
Gefunden:	66,43	6,81	7,88

Beispiel 18

In 50 ml Äthanol wurde 1,2 g 3-Benzylloxyacetylamino-4-benzylloxy- α -[N-benzyl-N-(1-methyl-2-p-hydroxyphenyläthyl)aminomethyl]benzylalkohol aufgelöst. Zu der Lösung wurde 0,5 g 10%ige Palladiumkohle hinzugegeben. Die katalytische Reduktion wurde bei Normaltemperatur und Normaldruck durchgeführt bis 137 ml Wasserstoff absorbiert worden waren. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators wurde das Filtrat unter vermindertem Druck eingeeengt. Es wurde 0,8 g weißes karamelartiges 3-Hydroxyacetylamino-4-hydroxy- α -[N-(1-methyl-2-p-hydroxyphenyläthyl)aminomethyl]benzylalkohol erhalten.

Kernmagnetisches Resonanzspektrum (D_6 -DMSO):

δ : 0,90 ppm. (d. 3H, $>CH-CH_3$), 3,98 ppm. (s, 2H,

$\overset{O}{\parallel}$
-C-CH₂O-), 4,50 ppm. (m, 1H $>CH-OH$).

Beispiel 19

In 30 ml Methanol wurde 800 mg 3-(N-acetyl- β -alanyl)amino-4-benzylloxy- α -[N-benzyl-N-(1-methyl-2-p-hydroxyphenyläthyl)aminomethyl]benzylalkohol (hergestellt nach Referenzbeispiel 10) aufgelöst. Dann wurde zu der Lösung 50 mg 10%ige Palladiumkohle hinzugefügt. Die katalytische Reduktion wurde bei Normaltemperatur und Normaldruck durchgeführt bis 65 ml Wasserstoff absorbiert worden waren. Dann wurde der Katalysator abfiltriert. Das Filtrat wurde unter

309833/1172

vermindertem Druck eingeengt. Es wurde 470 mg weißer karamelartiger 3-(N-Acetyl- β -alanyl)amino-4-hydroxy- α -[N-(1-methyl-2-p-hydroxyphenyläthyl)aminomethyl]benzylalkohol erhalten.

Kernmagnetisches Resonanzspektrum (D_6 -DMSO):

δ : 0,90 ppm. (d, 3H, $>CHCH_3$), 1,80 ppm. (s, 3H $-COCH_3$), 4,45 ppm. (m, 1H, $>CHOH$).

Beispiel 20

In 7 ml Äthanol wurde 0,7 g 4-Benzylloxy-3-formylamino- α -[N-benzyl-N-(1-methyl-2-p-acetylaminophenyläthyl)aminomethyl]benzylalkohol aufgelöst. Zu der Lösung wurde 0,15 g 10%ige Palladiumkohle zugegeben. Die katalytische Reduktion wurde bei Normaltemperatur und bei Normaldruck ausgeführt bis 61 ml Wasserstoff absorbiert worden waren. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators wurde das Filtrat unter vermindertem Druck eingeengt. Es wurde 0,34 g kristalliner pulveriger 3-Formylamino-4-hydroxy- α -[N-(1-methyl-2-p-acetylaminophenyläthyl)aminomethyl]benzylalkohol erhalten.

Kernmagnetisches Resonanzspektrum (D_6 -DMSO):

δ : 2,04 ppm. (s, 3H, H an der Methylgruppe von der p-Acetylaminogruppe), 8,30 ppm. (s, 1H, H der Formylgruppe), 4,48 ppm. (m, 1H, H an der Methingruppe zu der Hydroxylgruppe gehörig).

Beispiel 21

In 12 ml Äthanol wurde 1,2 g 4-Benzylloxy-3-formylamino- α -[N-benzyl-N-(1-methyl-2-{3,4,5-trimethoxyphenyl}äthyl)aminomethyl]benzylalkohol (hergestellt nach Referenzbeispiel 11) aufgelöst. Nach der Zugabe von 0,2 g 10%iger Palladiumkohle zu der Lösung wurde die katalytische Reduk-

tion durchgeführt bis 110 ml Wasserstoff absorbiert waren. Der Katalysator wurde dann abfiltriert und das Filtrat wurde unter vermindertem Druck eingeeengt. Es wurde 0,7 g kristalliner pulvriger 3-Formylamino-4-hydroxy- α -[N-(1-methyl-2-{3,4,5-trimethoxyphenyl}äthyl)aminomethyl]-benzylalkohol erhalten.

Elementaranalyse für $C_{21}H_{28}N_2O_6$:

	C(%)	H(%)	N(%)
Berechnet:	62,36	6,98	6,93
Gefunden:	61,99	6,98	6,66

Beispiel 22

In 40 ml Äthanol wurde 2,2 g 4-Benzylloxy-3-formylamino- α -[N-benzyl-N-(1-methyl-3-p-hydroxyphenylpropyl)aminomethyl]benzylalkohol (hergestellt nach Referenzbeispiel 11) aufgelöst. Zu der Lösung wurde 0,3 g 10%ige Palladiumkohle hinzugegeben und dann wurde die katalytische Reduktion bei Normaltemperatur und Normaldruck durchgeführt bis 195 ml Wasserstoff absorbiert worden waren. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat wurde unter vermindertem Druck eingeeengt. Es wurde 1,3 g kristalliner pulvriger 3-Formylamino-4-hydroxy- α -[N-(1-methyl-3-p-hydroxyphenylpropyl)aminomethyl]benzylalkohol erhalten. 0,60 g des erhaltenen Produktes und 0,102 g Fumarsäure wurden in 95%igem Äthanol aufgelöst und die Lösung wurde zwecks Auskristallisation stehen gelassen, wobei weiße Kristalle zur Abscheidung kamen. Die Kristalle wurde abfiltriert. Es wurde 0,55 g 3-Formylamino-4-hydroxy- α -[N-(1-methyl-3-p-hydroxyphenylpropyl)aminomethyl]benzylalkohol-1/2fumarat-Monohydrat erhalten.

Elementaranalyse für $C_{21}H_{28}N_2O_7$:

	C(%)	H(%)	N(%)
Berechnet:	59,99	6,71	6,66
Gefunden:	60,07	6,81	6,74

309833/1172

Beispiel 23

In 50 ml Äthanol wurde 1,62 g 3-Formylamino-4-benzyloxy- α -[N-benzyl-N-(1-methyl-2-p-tolyläthyl)aminomethyl]benzylalkohol (hergestellt nach Referenzbeispiel 11) aufgelöst. Zu der Lösung wurde 0,3 g 10%ige Palladiumkohle gegeben und die katalytische Reduktion wurde bei Normaldruck und bei Normaltemperatur solange durchgeführt bis 154 ml Wasserstoff absorbiert worden waren. Der Katalysator wurde abfiltriert und zu der zurückbleibenden ÄthanolLösung wurde 8 ml Wasser und 186 mg Fumarsäure gegeben. Das Lösungsmittel wurde aus der erhaltenen Lösung unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in Äthanol aufgelöst und es wurde Benzol zu der Lösung gegeben bis die Lösung leicht trübe wurde. Wenn der Ansatz im Eisschrank stehen gelassen wurde, wurden 550 mg weiße Kristalle gebildet. Die Kristalle wurden abfiltriert und aus Äthanol-Benzol umkristallisiert. Es wurde 3-Formylamino-4-hydroxy- α -[N-(1-methyl-2-p-tolyläthyl)aminomethyl]benzylalkohol-1/2 fumarat.1/2 Hydrat mit dem Schmelzpunkt bei 132-133°C (unter Zersetzung) erhalten.

Elementaranalyse für $C_{21}H_{26}N_2O_5 \cdot 1/2 H_2O$:

	C(%)	H(%)	N(%)
Berechnet:	63,78	6,88	7,08
Gefunden:	63,99	6,70	6,82

Beispiel 24

In 10 ml Äthanol wurde 200 mg 3-Formylamino-4-benzyloxy- α -[N-benzyl-N-(1-äthyl-2-p-methoxyphenyläthyl)aminomethyl]benzylalkohol aufgelöst. Zu der Lösung wurde 50 mg 10%ige Palladiumkohle hinzugegeben und die katalytische Reduktion wurde bei Normaltemperatur und Normaldruck durchgeführt bis 31 ml Wasserstoff absorbiert worden waren. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators wurde das

309833/1172

Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Es wurden 100 mg weißer karamelartiger 3-Formylamino-4-hydroxy- α -[N-(1-äthyl-2-p-methoxyphenyläthyl)aminomethyl]benzylalkohol erhalten.

Kernmagnetisches Resonanzspektrum (D_6 -DMSO):

δ : 0,85 ppm. (3H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,25 ppm (2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$),
4,47 ppm. (1H, $-\text{CHOH}$), 8,31 ppm. (1H, $-\overset{\text{O}}{\text{CH}}$).

Beispiel 25

In 10 ml Äthanol wurde 0,52 g 3-Formylamino-4-benzyloxy- α -[N-benzyl-N-(1-methyl-2-p-methoxyphenyläthyl)aminomethyl]benzylalkohol [A] (hergestellt gemäß Referenzbeispiel 12 d) aufgelöst. Zu der Lösung wurde 0,2 g 10%ige Palladiumkohle hinzugefügt und dann wurde die katalytische Reduktion bei Normaltemperatur und Normaldruck durchgeführt bis 48 ml Wasserstoff absorbiert worden waren. Nach Abfiltrieren des Katalysators wurde das Filtrat unter vermindertem Druck eingeengt. Es wurde 0,35 g weißer kristalliner pulveriger 3-Formylamino-4-hydroxy- α -[N-(1-methyl-2-p-methoxyphenyläthyl)aminomethyl]benzylalkohol [A] erhalten. 0,35 g des Produktes wurde in 7 ml 95%igem Äthanol zusammen mit 0,06 g Fumarsäure aufgelöst und die Lösung wurde zwecks Auskristallisation stehen gelassen. Die Kristalle wurde durch Filtration abgetrennt. Es wurde 0,34 g weißes, kristallines 3-Formylamino-4-hydroxy- α -[N-(1-methyl-2-p-methoxyphenyläthyl)aminomethyl]benzylalkohol [A] $\cdot 1/2$ fumarat mit dem Schmelzpunkt bei 138 - 140°C (unter Zersetzung) erhalten.

Elementaranalyse für $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$:

	C(%)	H(%)	N(%)
Berechnet:	59,99	6,71	6,66
Gefunden:	59,63	6,65	6,71

309833/1172

Beispiel 26

In 30 ml Äthanol wurde 0,79 g 3-Formylamino-4-benzyloxy- α -[N-benzyl-N-(1-methyl-2-p-methoxyphenyläthyl)aminomethyl]benzylalkohol [B] (hergestellt nach Referenzbeispiel 12 d) aufgelöst. Dann wurde zu der Lösung 0,2 g 10%ige Palladiumkohle gegeben und die katalytische Reduktion wurde bei Normaldruck und bei Normaltemperatur durchgeführt bis 73 ml Wasserstoff absorbiert worden waren. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat wurde unter vermindertem Druck eingeeengt. Es wurde 0,57 g weißer pulveriger 3-Formylamino-4-hydroxy- α -[N-(1-methyl-2-p-methoxyphenyläthyl)aminomethyl]benzylalkohol [B] erhalten. 0,57 g des Produktes wurde in 8 ml 95%igem Äthanol zusammen mit 0,087 g Fumarsäure aufgelöst. Dann wurde zu der Lösung 0,5 ml Wasser gegeben und zur Auskristallisation stehen gelassen. Die weißen gebildeten Kristalle wurden durch Filtration abgetrennt. Es wurden 0,3 g 3-Formylamino-4-hydroxy- α -[N-(1-methyl-2-p-methoxyphenyläthyl)aminomethyl]benzylalkohol [B]-1/2fumarat mit dem Schmelzpunkt bei 154-155°C (unter Zersetzung) erhalten.

Elementaranalyse für $C_{21}H_{26}N_2O_6 \cdot 2/3H_2O$:

	C(%)	H(%)	N(%)
Berechnet:	60,89	6,65	6,76
Gefunden:	60,94	6,69	6,77

Beispiel 27

In 3,5 ml Äthanol wurde 0,28 g 3-Acetylamino-4-hydroxy- α -[N-(1-methyl-2-p-hydroxyphenyläthyl)amino]acetophenon aufgelöst. Dann wurde zu der Lösung 0,16 g 10%ige Palladiumkohle hinzugefügt und die katalytische Reduktion wurde bei Normaltemperatur und Normaldruck durchgeführt bis 20 ml Wasserstoff absorbiert worden waren. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators wurde das Filtrat unter ver-

309833/1172

mindertem Druck eingeengt. Es wurde 0,21 g kristallines pulvriges 3-Acetylamino-4-hydroxy- α -[N-(1-methyl-2-p-hydroxyphenyläthyl)aminomethyl]benzylalkohol erhalten. Das Infrarotabsorptionsspektrum dieses Produktes stimmte mit dem Infrarotabsorptionsspektrum des nach Beispiel 17 hergestellten Produktes überein.

Beispiel 28 (Tabletten)

Formulierung:

3-Acetamido-4-hydroxy- α -(isopropylamino-methyl)benzylalkohol-1/2fumarat	100 mg
Lactose	100,0 g
Stärke	35,0 g
Talkum	5,0 g

Aus der vorstehenden Formulierung wurden 1000 Tabletten hergestellt, jede Tablette hatte einen Durchmesser von 7 mm. Falls erforderlich können diese mit einem Überzug versehen werden.

Beispiel 29 (Injektion)

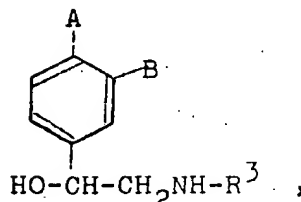
Formulierung:

3-Acetamido-4-hydroxy- α -(isopropylamino-methyl)benzylalkohol-1/2fumarat	50 mg
Natriumchlorid	8,5 g
Zitronensäure	1,0 g
mit Wasser aufgefüllt auf	1000 ml
	pH 4,0 - 6,0

Aus der vorstehenden Formulierung wurden 1000 Injektionsampullen mit je 1 ml Inhalt hergestellt. Die Injektionszubereitung wurde durch Auflösen der vorstehend genannten Komponenten in Wasser, Sterilisation durch Filtration, Abfüllen in Ampullen und deren Zuschmelzen hergestellt.

Patentansprüche

1. α -Aminomethylbenzylalkohol mit der allgemeinen Formel



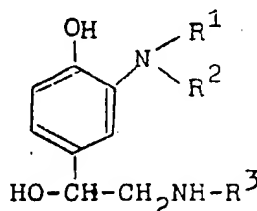
worin eines von A und B ein Wasserstoffatom oder eine Hydroxylgruppe bedeutet, während das andere von diesen

$\text{-N} \begin{matrix} \text{R}^1 \\ \text{R}^2 \end{matrix}$ (worin R^1 , welches verschieden von R^2 ist,

ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe bedeutet und R^2 ein Wasserstoffatom oder eine -CO-R^4 Gruppe darstellt, in der R^4 ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe darstellt, die durch eine Hydroxylgruppe, eine Alkoxygruppe oder eine Acylaminogruppe und R^3 eine Alkylgruppe oder eine Phenylalkylgruppe bedeutet, die durch eine Hydroxylgruppe, eine Alkylgruppe, eine Alkoxygruppe oder eine Acylaminogruppe substituiert ist.

+ substituiert ist

2. α -Aminomethylbenzylalkohol nach Anspruch 1, worin der Alkohol ein 3-Amino-4-hydroxy- α -aminomethylbenzylalkohol mit der allgemeinen Formel



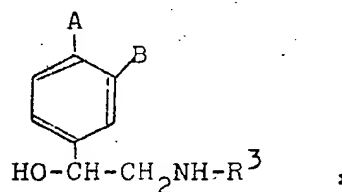
ist,

309833/1172

worin R^1 , welches verschieden von R^2 ist, ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe darstellt, R^2 bedeutet ein Wasserstoffatom oder eine $\text{CO}-R^4$ Gruppe, (worin R^4 ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe bedeutet, die durch eine Hydroxylgruppe, eine Alkoxygruppe oder eine Acylaminogruppe substituiert sein kann) und R^3 stellt eine Alkylgruppe oder eine Phenylalkylgruppe dar, die durch eine Hydroxylgruppe, eine Alkylgruppe, eine Alkoxygruppe oder eine Acylaminogruppe substituiert sein kann.

3. α -Aminomethylbenzylalkohol nach Anspruch 1, worin eines von A und B Wasserstoff und das andere $\begin{array}{c} R^1 \\ | \\ -N \\ | \\ R^2 \end{array}$ bedeutet.
4. α -Aminomethylbenzylalkohol nach Anspruch 1, worin A eine Hydroxylgruppe und B eine Formamidgruppe bedeutet und R^3 eine 1-Methyl-2-p-hydroxyphenyläthylgruppe darstellt, d.h., daß der Alkohol der 3-Formamido-4-hydroxy- α -[N-(1-methyl-2-p-hydroxyphenyläthyl)aminomethyl]benzylalkohol ist.
5. α -Aminomethylbenzylalkohol nach Anspruch 1, worin A eine Hydroxylgruppe bedeutet und B eine Formamidgruppe darstellt und R^3 eine 1-Methyl-2-p-methoxyphenyläthylgruppe bedeutet, d.h., der Alkohol 3-Formamido-4-hydroxy- α -[N-(1-methyl-2-p-methoxyphenyläthyl)aminomethyl]benzylalkohol ist.
6. α -Aminomethylbenzylalkohol nach Anspruch 1, worin A eine Hydroxylgruppe und B eine Formamidgruppe darstellt und R^3 ist eine tert-Butylgruppe, d.h., der Alkohol 3-Formamido-4-hydroxy- α -tert-butylaminomethylbenzylalkohol ist.

7. α -Aminomethylbenzylalkohol nach Anspruch 1, worin A eine Hydroxylgruppe und B eine Methylaminogruppe und R^3 eine tert-Butylgruppe, d.h., der Alkohol 4-Hydroxy-3-methyl-amino- α -tert-butylaminoäthylbenzylalkohol ist.
8. Säureadditionssalze der in den Ansprüchen 1 bis 7 genannten Verbindungen von pharmazeutisch brauchbaren nichttoxischen anorganischen oder organischen Säuren.
9. Verfahren zur Herstellung von α -Aminomethylbenzylalkoholen mit der allgemeinen Formel



in der A, B und R^3 die schon genannte Bedeutung besitzen, dadurch gekennzeichnet, daß man solche Verbindungen oder deren Säureadditionssalze mit der vorstehenden Formel, bei denen eine oder mehrere Wasserstoffatome der mono-substituierten Aminogruppe und deren Hydroxylgruppe durch eine Benzylgruppe, eine Benzyloxycarbonylgruppe oder eine p-Nitrobenzyloxycarbonylgruppe geschützt ist, durch Reduktion mit Wasserstoff von diesen Schutzgruppen befreit und gegebenenfalls durch Zugabe von nichttoxischen anorganischen oder organischen Säuren in die Säureadditionssalze überführt.

10. Pharmazeutische Präparate, gekennzeichnet durch einen Gehalt an der Verbindung mit der in den

Ansprüchen 1 bis 8 genannten Zusammensetzung.

11. Verwendung der in den Ansprüchen 1 bis 8 genannten Verbindungen als Wirkstoff mit bronchodilatatorischer Wirkung zur Herstellung von pharmazeutischen Präparaten für Mensch und Tier.